

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **MYLAN-SUMATRIPTAN**

Comprimés de sumatriptan

Comprimés, 25 mg, 50 mg et 100 mg de sumatriptan (sous forme de succinate de sumatriptan), orale

Agonise des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>

Antimigraineux

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
21 juillet 2009

Date de révision :  
16 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276317

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</a>	2023-10
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique</a>	2023-10

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement .....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives.....	16
	8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	17
	9.5 Interactions médicament-aliment.....	18
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	18
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	18
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>18</b>
	10.1 Mode d'action .....	18
	10.2 Pharmacodynamie .....	19
	10.3 Pharmacocinétique .....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
	14.1 Essais cliniques par indication .....	26
	Migraine .....	26
	Migraine associée aux menstruations.....	27
	14.2 Études de biodisponibilité comparatives .....	28
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>29</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>35</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>36</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

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

Mylan-Sumatriptan n'est pas destiné au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir [2 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.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de sumatriptan chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez des personnes de ce groupe d'âge (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Gériatrie (> 65 ans) :** Les données concernant l'administration de sumatriptan chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont peu nombreuses. Par conséquent, l'emploi de Mylan-Sumatriptan n'est pas recommandé chez les personnes de ce groupe d'âge (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Sumatriptan est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité au sumatriptan ou à tout ingrédient de sa formulation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndromes vasculaires cérébraux ou périphériques, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). De plus, les patients atteints d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne doivent pas recevoir Mylan-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 limités, l'angor intestinal et le syndrome de Raynaud (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- chez les patients qui souffrent d'hypertension sévère ou non maîtrisée, étant donné que Mylan-Sumatriptan peut entraîner des hausses de la tension artérielle (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- en concomitance avec des inhibiteurs de la MAO, ou l'utilisation du sumatriptan dans les 2

semaines suivant l'arrêt d'un traitement par inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir les sections [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase \(IMAO\)](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption/métabolisme](#)).

- 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 (dihydroergotamine ou méthysergide, p. ex.). Les médicaments renfermant de l'ergot ont causé une prolongation des réactions angiospastiques. Étant donné que de sumatriptan peut également causer un angospasme coronarien et que ces effets peuvent être additifs (voir les sections [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments renfermant de l'ergot; Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>](#)).
- chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).
- chez les patients souffrant de migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Adultes

- Mylan-Sumatriptan est indiqué pour le traitement des crises de migraine avec ou sans aura.
- Mylan-Sumatriptan ne doit pas être utilisé comme traitement prophylactique.
- Mylan-Sumatriptan n'est disponible que sous forme de comprimés pour administration orale.
- L'innocuité d'un traitement destiné à soulager en moyenne plus de quatre céphalées aux 30 jours n'ont pas été établie.
- On ne doit pas dépasser la dose recommandée de Mylan-Sumatriptan.
- Un soulagement significatif commence à se faire sentir environ 30 minutes après l'administration orale.
- Il a été démontré que le sumatriptan (toutes les formes posologiques) soulage non seulement la migraine, mais également les symptômes associés à la migraine (nausées, vomissements, phonophobie, photophobie).
- L'efficacité du sumatriptan est indépendante du moment auquel ce médicament est administré au cours d'une crise migraineuse.
- Des études cliniques à long terme (12 à 24 mois) portant sur les doses maximales recommandées du sumatriptan n'ont révélé aucun signe de tachyphylaxie ou de céphalée d'origine médicamenteuse (céphalée rebond).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Comprimés

La plus petite dose unique pour adultes de comprimés Mylan-Sumatriptan ayant un effet est de 25 mg.

La dose optimale est d'un comprimé à 50 mg, même si un certain nombre de patients ont obtenu une réponse au traitement avec un comprimé à 25 mg (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Selon la réponse clinique et la tolérabilité, certains patients pourraient bénéficier d'une dose de 100 mg. Cependant, lors des essais cliniques contrôlés, la dose de 100 mg a été associée à des effets

indésirables plus fréquents que les doses de 50 mg et de 25 mg (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). La dose maximale recommandée en une seule prise est de 100 mg, laquelle ne doit pas être dépassée.

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. Tout porte à croire que des doses de 50 et 100 mg seraient plus efficaces que la dose de 25 mg.

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

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

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

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).

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité 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 la section [7.1.3 Enfants](#)).

#### **Insuffisance hépatique**

- **Adultes présentant une atteinte hépatique légère ou modérée :**

Chez les patients avec insuffisance hépatique légère ou modérée, on a observé des concentrations plasmatiques de sumatriptan pouvant atteindre jusqu'à deux fois celles mesurées chez les sujets en santé. Par conséquent, une dose de 25 mg (un seul comprimé) pourrait être envisagée pour de tels patients (catégorie A ou B de Child-Pugh) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

- **Adultes présentant une atteinte hépatique sévère :**

Mylan-Sumatriptan est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### **4.4 Administration**

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

### **5 SURDOSAGE**

Il y a eu quelques cas de surdosage avec le 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 (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyle cellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune synthétique (100 mg seulement), oxyde de fer rouge synthétique (100 mg seulement), polydextrose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et triacétine.

### Éventail des présentations

**25 mg :** Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, portant l'inscription gravée « G » sur une face et « SU25 » sur l'autre. Plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés.

**50 mg :** Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme triangulaire portant l'inscription gravée « G » sur une face et « SU50 » sur l'autre. Plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés.

**100 mg :** Comprimés pelliculés roses, de forme triangulaire portant l'inscription gravée « G » sur une face et « SU100 » sur l'autre. Plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Mylan-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 de sumatriptan dans le traitement de la céphalée vasculaire de Horton, laquelle survient surtout chez des sujets plus âgés, et de sexe masculin. Étant donné que la céphalée vasculaire de Horton suppose l'administration répétée du médicament sur une longue période, les renseignements posologiques ne sont pas applicables dans ces cas.

**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 et/ ou d'infarctus du myocarde et d'autres effets indésirables sur le cœur :** Le sumatriptan a été associé à une douleur, à une pression, à une lourdeur ou à une oppression passagère à la poitrine et/ou au cou, qui peuvent évoquer l'angine de poitrine. Dans de rares cas, les symptômes ont été reconnus comme une conséquence probable d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. Par ailleurs, dans de rares cas, de graves épisodes coronariens ou d'arythmie sont survenus suite à l'utilisation de sumatriptan. Mylan-Sumatriptan ne doit pas être administré à des patients qui souffrent d'une coronaropathie ischémique ou angiospastique connue ([2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il est fortement recommandé que Mylan-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 (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femme chirurgicalement ou physiologiquement ménopausée, homme âgé de plus de 40 ans, p. ex.), à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse une preuve clinique satisfaisante que le sujet est raisonnablement exempt de coronaropathie et de myocardopathie ischémique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents importants. On ignore la sensibilité des techniques diagnostiques pour le cœur permettant de détecter la maladie cardiovasculaire ou la prédisposition à un angiospasme coronarien. Si, lors de l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou des examens électrocardiographiques révèlent des indications correspondant à un angiospasme coronarien ou à une ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer Mylan-Sumatriptan ([2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

Les patients qui prennent de Mylan-Sumatriptan de façon intermittente depuis longtemps et qui présentent ou ont développé des facteurs de risque de coronaropathie, tels que décrits plus haut, doivent faire l'objet d'évaluations périodiques de la fonction cardiovasculaire tout au long du traitement.

Si des symptômes se rapportant à l'angine de poitrine se manifestent après utilisation de Mylan-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 au succinate de 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 sumatriptan. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent entraîner un angiospasme coronarien, les patients qui ressentent des signes ou symptômes évoquant une angine de poitrine après administration de Mylan-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 ÉCG si des symptômes similaires réapparaissent lors de l'administration subséquente. De même, les patients qui éprouvent d'autres symptômes ou signes évoquant une diminution du débit artériel, tels le syndrome d'angor intestinal ou le syndrome de Raynaud, après administration de Mylan-Sumatriptan doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasme ([2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

**Troubles cardiaques et décès associés à l'usage d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :** Mylan-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 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 le sumatriptan :** Parmi 6348 migraineux participant à des essais cliniques précommercialisation, contrôlés ou non contrôlés, sur les comprimés de sumatriptan, deux sujets ont éprouvé, peu de temps après avoir reçu le médicament, des effets cliniques indésirables pouvant traduire un angiospasme coronarien. Aucun de ces effets n'a eu de conséquences graves sur le plan clinique.

**Expérience postcommercialisation avec le sumatriptan :** Des effets cardiovasculaires graves, dont certains ont entraîné le décès, ont été signalés suivant l'emploi 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 l'intervalle de temps qui s'écoule entre la prise 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 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 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 ([2 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 ou sous-cutanée, et certains d'entre eux ont entraîné le décès. Le lien entre ces manifestations et le sumatriptan est incertain. Dans un certain nombre de cas, il semble possible qu'il s'agisse de troubles vasculaires cérébraux primitifs, le sumatriptan ayant été administré sous la fausse impression que les symptômes étaient une conséquence de la migraine alors qu'ils ne l'étaient pas. Avant de traiter des céphalées migraineuses avec du succinate de sumatriptan en comprimés chez des patients qui n'ont jamais reçu de diagnostic de migraine et chez les migraineux qui présentent des symptômes atypiques, on doit faire preuve de prudence et prendre soin d'exclure les autres troubles neurologiques potentiellement graves. Si le patient ne répond pas à la première dose, il serait bon de revoir le diagnostic avant d'administrer une autre dose du médicament. Il faut noter également que les patients migraineux peuvent présenter un risque accru de certains événements vasculaires cérébraux (accident vasculaire cérébral, hémorragie ou ischémie cérébrale transitoire, p. ex.).

**Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire :** Chez des sujets ( $n = 10$ ) accusant une coronaropathie non confirmée et soumis à une angiographie, l'administration d'un agoniste des récepteurs 5-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 d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> aux doses orales recommandées est inconnue.

Aucune étude semblable n'a été menée sur le sumatriptan. 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'angiospasmie :** Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasmie coronarien. Une vaste expérience de postcommercialisation révèle que le sumatriptan est associé, dans de rares cas, à une ischémie vasculaire périphérique et à une ischémie colique avec douleur abdominale et diarrhée sanglante et, dans des cas isolés, les patients ne présentaient aucun antécédent ni ne prenaient de médicaments concomitants.

**Hausses de la tension artérielle :** Une hausse importante de la tension artérielle, y compris une crise hypertensive, a été signalée en de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Le sumatriptan est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension sévère ou non maîtrisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Pour ce qui est des patients dont l'hypertension est maîtrisée, on doit administrer Mylan-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.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

### Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Les effets d'une atteinte hépatique sur l'efficacité et l'innocuité de sumatriptan n'ont pas été évalués. Cependant, le profil pharmacocinétique du sumatriptan (déterminé à partir d'une épreuve respiratoire à l'aminopyrine, > 0,2 à 0,4 unité) chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh) révèle que les concentrations plasmatiques de sumatriptan après l'administration orale d'une dose de 50 mg sont beaucoup plus élevées chez ces derniers que chez les sujets sains ([Tableau 2](#)). Par conséquent, une dose orale de 25 mg pourrait être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

**Tableau 2 - Paramètres pharmacocinétiques après l'administration orale d'une dose de 50 mg de sumatriptan à des volontaires sains et à des patients présentant une atteinte hépatique modérée**

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

\*Significatif sur le plan statistique

Toutes les formes galéniques du sumatriptan sont contre-indiquées chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

### 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>, tels Mylan-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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Compte tenu de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, Mylan-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 sumatriptan chez des patients ayant une

hypersensibilité connue aux sulfamides. Ces réactions allaient d'une hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie.

### **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 Mylan-Sumatriptan.

### **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 Mylan-Sumatriptan administré à des patient qui ont des antécédent de convulsions ou qui présentent d'autres facteurs de risque, tels que des lésions cervicales de structure, qui abaissent le seuil convulsif. Des rapports de pharmacovigilance font aussi état de rares cas de convulsions consécutives à l'administration de sumatriptan chez des patients qui ne présentaient pas de facteurs de risque ni d'antécédents de convulsions (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Troubles du système nerveux](#)).

**Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique :** La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection susceptible de menacer le pronostic vital qui a été signalée lors de l'utilisation de triptans.

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunder, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des symptômes suivants est observé chez un patient traité par au moins un agent sérotoninergique :

- clonus spontané
- clonus inductible ou clonie oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, et clonie oculaire ou clonus inductible

Si un traitement concomitant par Mylan-Sumatriptan et d'autres agents sérotoninergiques 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 (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine \[ISRS\] / inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine \[IRSN\]](#)). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

### **Ophtalmologique**

**Liaison aux tissus contenant de la mélanine :** Chez des rats ayant reçu une seule dose de sumatriptan radiomarqué par voie sous-cutanée (0,5 mg/kg) ou orale (2 mg/kg), la demi-vie d'élimination de la

substance radiomarquée dans l'œil a été de 15 et de 23 jours respectivement, ce qui porte à croire que le sumatriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. Comme il pourrait y avoir une accumulation de sumatriptan dans les tissus riches en mélanine avec le temps, il se peut que le sumatriptan entraîne une toxicité dans ces tissus après utilisation prolongée. Cependant, aucun effet sur la rétine n'a été lié au traitement par le sumatriptan dans les études sur la toxicité par voie orale ou sous-cutanée. Bien qu'aucune surveillance systématique de la fonction visuelle n'ait été effectuée dans les essais cliniques, et en l'absence de recommandations spéciales concernant la surveillance ophtalmologique, les médecins qui prescrivent ce médicament doivent être informés de la possibilité d'effets ophtalmologiques à longue échéance.

## **Rénal**

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

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 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 à le 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 le 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 1100 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 Mylan-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 menée sur la fertilité chez le rat, l'administration de doses orales 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 observés chez l'humain après administration par voie sous-cutanée et approximativement 150 fois ceux observés chez l'humain après administration par voie orale.

### 7.1.2 Allaitement

Le sumatriptan passe dans le lait maternel chez l'humain. Il faut donc être prudent quand on prescrit Mylan-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.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité 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.

### 7.1.4 Personnes âgées

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

**Des troubles cardiaques graves dont certains 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 incluait un angiospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).**

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### Expérience dans les essais cliniques contrôlés sur le 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 sumatriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses et qui sont susceptibles d'affecter n'importe quelle partie du corps, incluant la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

**Innocuité immédiate :** Au cours d'essais contrôlés par placebo portant sur le traitement de la migraine, 3095 patients ont reçu au moins une dose de sumatriptan. Les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % lors de ces essais, quelle que soit la dose de succinate de sumatriptan administrée, et qui étaient plus fréquents que dans le groupe placebo sont énumérés ci-après ([Tableau 3](#)).

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

	Placebo	Sumatriptan Succinate 25 mg	Sumatriptan Succinate 50 mg	Sumatriptan Succinate 100 mg**
<b>Nombre de patients</b>	690	351	723	2 021
<b>Nombre de migraines traitées</b>	1 187	945	1 889	14 750
<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>				
Douleur musculo-squelettique	0,7 %	2,3 %	0,4 %	1,4 %
Myalgie	0,3 %	0,9 %	0,1 %	1,0 %
Atrophie, faiblesse et fatigue musculaires	NR	0,6 %	0,4 %	1,4 %
<b>Oto-rhino-laryngologiques</b>				
Infections	0,6 %	0,6 %	1,1 %	1,4 %
Signes et symptômes nasaux	0,7 %	1,4 %	0,8 %	1,0 %
Symptômes touchant la gorge et les amygdales	0,6 %	NR	0,4 %	2,3 %
<b>Respiratoires</b>				
Infection virale	0,3 %	1,1 %	0,1 %	1,0 %
<b>Non spécifiques</b>				
Sensations dans les membres*	0,4 %	1,1 %	0,4 %	1,5 %
Sensations* (région corporelle non	4,5 %	5,7 %	8,0 %	9,0 %

	Placebo	Sumatriptan Succinate 25 mg	Sumatriptan Succinate 50 mg	Sumatriptan Succinate 100 mg**
précisée)				
Malaise/fatigue	5,1 %	3,7 %	2,6 %	9,5 %
Sudation	0,4 %	0,6 %	0,6 %	1,6 %

\* Par « sensation », on entend tout effet indésirable décrit comme une douleur ou une gêne, une pression, une lourdeur, une constriction, un serrement, une sensation de chaleur de 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.

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

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

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

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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 les sous-sections précédentes de la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). Puisque les comptes rendus font état d'effets signalés spontanément à la suite de l'utilisation du médicament après sa commercialisation à l'échelle mondiale, il est impossible d'établir avec précision la fréquence de ces effets indésirables ni le rôle causal du sumatriptan.

##### **Troubles cardiaques**

Bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, modifications ECG ischémiques transitoires, angiospasme coronarien, angine de poitrine, infarctus du myocarde (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

##### **Troubles ophtalmologiques**

Les patients traités à l'aide 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 de la vue passagère ou permanente est survenue. On a fait état d'occlusion vasculaire rétinienne, de thrombose veineuse oculaire, d'angiospasme de l'œil et de neuropathie optique ischémique. Des troubles visuels peuvent également se manifester au cours de la migraine elle-même.

### **Troubles gastro-intestinaux**

Ischémie colique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Autres manifestations reliées à l'angiospasm](#)).

### **Troubles du système immunitaire**

Réactions d'hypersensibilité allant de l'hypersensibilité cutanée à l'anaphylaxie (voir [7 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 [7 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 le succinate de sumatriptan par voie orale. 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hausses de la tension artérielle et Autres manifestations reliées à l'angiospasm](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

D'après des études de pharmacocinétique portant sur des doses uniques, rien n'indique que le médicament interagisse avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool. Des études portant sur des doses multiples n'ont pas été effectuées.

#### **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 succinate de sumatriptan (voir [2 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 Mylan-Sumatriptan avec un IMAO est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## **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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique](#)).

### **Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

L'administration 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> comporte un risque accru d'angospasme coronarien, l'usage de ces médicaments à intervalles de moins de 24 heures est contre-indiqué.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le sumatriptan se sont avérées efficaces pour le soulagement des céphalées migraineuses. 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-adrénérgiques, les récepteurs à dopamine D<sub>1</sub> ou D<sub>2</sub>, à benzodiazépines et les récepteurs muscariniques.

L'action thérapeutique de sumatriptan dans la migraine est en général attribuée à son 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 la migraine. Selon la première théorie, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> situés sur les vaisseaux intracrâniens et notamment dans les anastomoses artérioveineuses, provoque une vasoconstriction, ce qui correspondrait au soulagement de la céphalée due à la migraine. Selon la deuxième théorie, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> situés sur les fibres péri-vasculaires du système trigéminal freinerait la libération de neuropeptides pro-inflammatoires. Ces théories ne sont pas mutuellement exclusives.

Les données expérimentales provenant d'études chez l'animal indiquent que le sumatriptan active également les récepteurs 5-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'épicaarde 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 produit par voie orale ou de 40 mg par voie intranasale, les augmentations moyennes de la pression sanguine de pointe ont été plus faibles et plus lentes à se manifester qu'après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

## **10.2 Pharmacodynamie**

Un soulagement significatif apparaît environ 30 minutes après l'administration par voie orale.

### **Pharmacodynamie clinique**

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

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

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

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

### **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> (concentration molaire nécessaire pour obtenir la moitié de la réponse maximale) de 302 nM, alors que le 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 µM) 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 µM) ni sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dont l'activation commande la dépolarisation du nerf vague de rat isolé (concentration atteignant 100 µM).

La sélectivité du sumatriptan a de plus été confirmée par des études sur des préparations isolées de veine saphène de chien et de tronc basilaire de chien et de primate. Dans ces essais, l'action du sumatriptan n'a pas été modifiée par la présence d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-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>, alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub>, bêta<sub>1</sub>, 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 périvasculaires en diminuant la pression sur les vaisseaux intracrâniens œdématisés, 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 (1-1 000 µg/kg, i.v.) a provoqué *in vivo* une diminution spécifique de longue durée, liée à la dose, du débit sanguin dans les carotides, tout en ne modifiant que peu ou pas la tension artérielle. La dose i.v. de sumatriptan capable de provoquer la moitié de la

vasoconstriction maximale a été de  $39 \pm 8$  µg/kg. La vasoconstriction maximale a été atteinte avec des doses i.v. comprises entre 300 et 1 000 µg/kg.

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

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

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

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

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

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

Le sumatriptan à des doses atteignant 1 mg/kg a eu, chez le Beagle, peu ou pas d'effet sur la pression artérielle pulmonaire et sur la pression 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.

### **10.3 Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de sumatriptan par orale sont présentés au [Tableau 4](#).

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

**Tableau 4 - 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>½</sub>	2 h (1,9-2,2 h)
Liaison aux protéines	14-21 %
Volume de distribution	170 L
Clairance plasmatique totale	1 160 mL/min
Clairance plasmatique rénale	260 mL/min

\*Les valeurs de C<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 s'explique principalement par le métabolisme du médicament (hépatique et présystémique) et en partie par son absorption incomplète. Ni la crise migraineuse ni la prise d'aliments ne modifient de façon significative l'absorption du sumatriptan par voie orale.

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

### Excrétion

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

### 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<sub>½</sub> ≤ 1,2 heure) mais moins rapidement chez le chien (t<sub>½</sub> = 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 méthyl-aminosulfonylméthyle du sumatriptan est métabolisée, et le dérivé N-déméthylé obtenu se retrouve dans l'urine.

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

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Les comprimés de succinate de sumatriptan doivent être conservés à une température de 15 °C à 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction particulière pour la manipulation n'est nécessaire.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

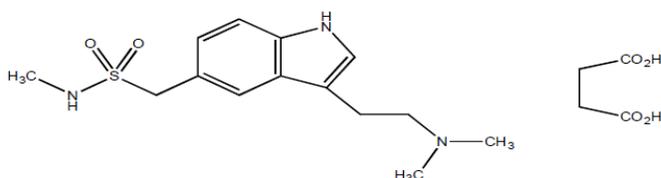
#### Substance pharmaceutique

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 de structure :



Propriétés physicochimiques :

Caractéristiques physiques : poudre blanche ou presque blanche. Point de fusion : entre 167 °C et 169 °C.

Solubilité : Dans l'eau (25 °C) = 200 mg/mL

pH et pKa : Le pH d'une solution aqueuse de succinate de sumatriptan à 1 % varie de 4,5 – 5,3.

pKa<sub>1</sub> (acide succinique) = 4,21, 5,67

pKa<sub>2</sub> (amine tertiaire) = 9,63

pKa<sub>3</sub> (groupe sulfamide) > 12

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### 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 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 d'un comprimé pour le traitement de la migraine**

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

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

- = non évalué

\*  $p < 0,001$  vs placebo

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

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

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

## Migraine associée aux menstruations

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

Dans le groupe traité par le succinate de sumatriptan à 50 mg ou à 100 mg, un pourcentage significativement supérieur de patientes, sur le plan statistique, a signalé la disparition de la douleur 2 heures après la prise comparativement au groupe placebo dans le traitement de la migraine menstruelle (voir le [Tableau 6](#)).

**Tableau 6 - Pourcentage de patientes ayant obtenu un soulagement complet de la céphalée<sup>1</sup> 2 heures après la prise d'un comprimé pour le traitement de la migraine menstruelle**

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

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de type croisé, à dose unique (1 x 100 mg) par voie orale, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en insu auprès de sujets adultes des deux sexes, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MYLAN-SUMATRIPTAN à 100 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) à celle des comprimés IMITREX® à 100 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada). Les données de biodisponibilité comparative provenant des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Sumatriptan (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	182,59 187,94 (25,26)	187,51 193,98 (26,66)	97,4	92,5 – 102,5
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	189,85 195,61 (25,92)	196,69 204,38 (28,43)	96,5	92,1 – 101,2
ASC <sub>RefTmax</sub> (ng·h/mL)	34,80 49,41 (79,70)	36,58 45,88 (69,48)	95,1	82,8 – 109,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45,67 47,77 (29,85)	48,34 51,22 (34,09)	94,5	85,5 – 104,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,86 (91,59)	1,78 (66,09)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	2,26 (28,51)	2,48 (37,89)		

<sup>1</sup> Comprimés MYLAN-SUMATRIPTAN (sumatriptan, sous forme de succinate de sumatriptan), 100 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

<sup>2</sup> Comprimés IMITREX® (sumatriptan, sous forme de succinate de sumatriptan), 100 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Une étude de type croisé, à dose unique (1 x 50 mg) par voie orale, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en insu auprès de sujets adultes des deux sexes, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MYLAN-SUMATRIPTAN à 50 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) à celle des comprimés IMITREX® à 50 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada). Les données de biodisponibilité comparative provenant des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Sumatriptan (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	107,05 112,99 (32,35)	105,36 110,24 (29,98)	101,6	98,1 – 105,3
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	110,61 116,69 (32,07)	108,60 113,59 (29,80)	101,9	98,4 – 105,4
ASC <sub>RefTmax</sub> (ng·h/mL)	12,32 18,92 (109,8)	15,08 18,52 (76,01)	81,7	69,1 – 96,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	30,61 32,77(38,38)	29,74 31,22 (33,34)	102,9	92,5 – 114,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,37 (66,13)	1,21 (76,99)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	2,37 (24,37)	2,32 (19,27)		

<sup>1</sup> Comprimés MYLAN-SUMATRIPTAN (sumatriptan, sous forme de succinate de sumatriptan), 50 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

<sup>2</sup> Comprimés IMITREX® (sumatriptan, sous forme de succinate de sumatriptan), 50 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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

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

Chez le rat, une dose de 2 mg/kg administrée par voie sous-cutanée a été mortelle. Chez le chien, des doses de 20 ou de 100 mg/kg administrées par voie sous-cutanée n'ont pas été mortelles. Les réactions au traitement ont été semblables, quelles que soient les espèces animales et les voies d'administration utilisées. Exception faite des dommages au site d'injection, aucun changement macroscopique ni microscopique n'a été observé dans les tissus (voir le [Tableau 9](#)).

**Tableau 9 - 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	p.o.	1 500	≥ 1 200	> 1 200
Souris : CRH	i.v.	> 15, < 20	≥ 15	≤ 20
Rat : RH	p.o.	> 2 000	≥ 2 000	> 2 000
Rat : SD	p.o.	> 2 000	≥ 2 000	> 2 000
Rat : RH	i.v.	> 40	> 20	≤ 32
Rat : SD	s.-c.	1 200 (M) 1 400 (F)	≥ 500	≤ 1 000
Chien : beagle	p.o.	> 500	> 500	> 500
Chien : beagle	s.-c.	> 100	≥ 100	> 100

DNLM - Dose non létale maximale

DLM - Dose létale minimale

(M) - Mâles

(F) - Femelles

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

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

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

Chez le chien ayant reçu par voie orale du sumatriptan (1-100 mg/kg/jour) pendant une période pouvant atteindre six semaines, les signes cliniques observés comprenaient : agitation de la tête, grattement, salivation, tremblements, agitation, émission de sons, mydriase et vasodilatation. Ces

effets étaient liés à la dose. Une tachycardie qui durait plusieurs heures, souvent suivie d'une bradycardie, s'est manifestée. Aucun changement dans l'ÉCG n'a été noté.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Cancérogénicité**

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

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

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

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

les deux types de tumeurs chez cette espèce ne montrait pas de différence, et un traitement à long terme par le sumatriptan n'induisait, chez l'espèce étudiée, aucune augmentation de la fréquence de tumeurs, qui soit imputable au médicament.

### **Génotoxicité**

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

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

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

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

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

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

12,8 % chez les témoins, soit 3 portées atteintes sur 20, et de 25 % pour la dose de 50 mg/kg, soit 10 portées atteintes sur 14).

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

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

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

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

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

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

### **Toxicologie particulière**

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

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

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

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

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

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

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

Les changements comportementaux 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 partage pas, avec des composés comme les opiacés ou les benzodiazépines, la capacité de créer une physico-dépendance.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrImitrex DF™ comprimés, 50 mg et 100 mg, 264269 de contrôle de la présentation, monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (24 octobre 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **MYLAN-SUMATRIPTAN**

#### **Comprimés de sumatriptan**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MYLAN-SUMATRIPTAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-SUMATRIPTAN**.

#### **Pour quoi MYLAN-SUMATRIPTAN est-il utilisé?**

MYLAN-SUMATRIPTAN est utilisé chez les adultes pour soulager les migraines. Une aura peut accompagner ou non ces migraines. Une aura se produit lorsque vous voyez des points noirs, des éclairs de lumière ou des taches ou des étoiles scintillantes. MYLAN-SUMATRIPTAN ne doit pas être utilisé pour prévenir ni pour réduire le nombre de maux de tête. N'utilisez MYLAN-SUMATRIPTAN que pour traiter une crise migraineuse en cours.

#### **Comment MYLAN-SUMATRIPTAN agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients dans MYLAN-SUMATRIPTAN?**

Ingrédients médicinaux : Le succinate de sumatriptan.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyle cellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune synthétique (100 mg seulement), oxyde de fer rouge synthétique (100 mg seulement), polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine.

#### **MYLAN-SUMATRIPTAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

**25 mg** : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, portant l'inscription gravée « G » sur une face et « SU25 » sur l'autre. Plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés.

**50 mg** : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme triangulaire portant l'inscription gravée « G » sur une face et « SU50 » sur l'autre. Plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés.

**100 mg** : Comprimés pelliculés roses, de forme triangulaire portant l'inscription gravée « G » sur une face et « SU100 » sur l'autre. Plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés.

**Ne prenez pas MYLAN-SUMATRIPTAN si :**

- vous êtes allergique au sumatriptan ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition de MYLAN-SUMATRIPTAN (voir la section « Quels sont les ingrédients dans MYLAN-SUMATRIPTAN? »);
- vous avez une maladie du cœur, comme une insuffisance cardiaque ou des douleurs à la poitrine (angine), ou avez déjà eu une crise cardiaque;
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC (aussi appelé ischémie cérébrale transitoire [ICT]);
- vous avez des antécédents d'affection vasculaire périphérique ou vous présentez des signes ou des symptômes d'une affection vasculaire périphérique. Ces affections, par exemple la maladie ischémique de l'intestin et le syndrome de Raynaud, entraînent la réduction du débit sanguin dans les membres et les organes autres que le cœur et le cerveau;
- vous souffrez d'hypertension (haute pression) non maîtrisée ou sévère;
- vous prenez, ou vous avez pris dans les 2 dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline);
- vous prenez, ou vous avez pris dans les 24 dernières heures, un médicament contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide, ou un autre triptan pour traiter une migraine. Si vous ne savez pas si vous avez reçu une ordonnance pour ces types de médicaments, consultez votre professionnel de la santé;
- vous avez des problèmes de foie sévères;
- vous souffrez de certains autres types de migraine, y compris :
  - migraine hémiplégique : ce type de migraine entraîne une faiblesse d'un côté du corps;
  - migraine basilaire : ce type de migraine commence dans la partie inférieure du cerveau;
  - migraine ophtalmoplégique : ce type de migraine entraîne une douleur autour des yeux.

Si vous ne savez pas si vous souffrez de ces types de migraine, consultez votre professionnel de la santé.

MYLAN-SUMATRIPTAN en comprimés ne doit pas être utilisé pour traiter d'autres types de maux de tête qui sont différents des crises de migraine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-SUMATRIPTAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou essayez de le devenir;
- si vous allaitez. L'ingrédient actif de MYLAN-SUMATRIPTAN, le sumatriptan, passe dans le lait maternel. Évitez d'allaiter pendant 24 heures après avoir pris MYLAN-SUMATRIPTAN;
- si vous présentez des facteurs de risque de maladie du cœur, y compris hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, femme ménopausée, homme de plus de 40 ans;
- si 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;

- si vous avez moins de 18 ans;
- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous avez déjà eu, ou vous avez présentement, des problèmes de foie ou de rein;
- si vous avez eu par le passé ou il vous arrive encore d'avoir des crises d'épilepsie ou des convulsions;
- si vous ressentez un mal de tête qui est différent de vos crises de migraine habituelles.

**Autres mises en garde à connaître :**

**MYLAN-SUMATRIPTAN peut causer des effets secondaires graves, dont :**

- Problèmes cardiaques graves
- Problèmes visuels à long terme
- Syndrome de Raynaud

Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-après, pour plus de renseignements sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

**Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) :** MYLAN-SUMATRIPTAN peut entraîner une toxicité sérotoninergique, une affection rare, mais potentiellement mortelle qui peut causer de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre système digestif. Vous pourriez présenter une toxicité sérotoninergique si vous prenez MYLAN-SUMATRIPTAN avec certains antidépresseurs.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- raideur, tremblements, contractions ou secousses musculaires, hyperréflexivité (exagération des réflexes), perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changements dans la pression artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

**Utilisation continue de MYLAN-SUMATRIPTAN :** MYLAN-SUMATRIPTAN ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou pour espacer vos crises. N'utilisez MYLAN-SUMATRIPTAN que pour traiter une crise migraineuse en cours. Si vous prenez trop souvent MYLAN-SUMATRIPTAN, cela pourrait aggraver vos migraines. Si c'est le cas, votre professionnel de la santé pourrait vous demander d'arrêter de prendre MYLAN-SUMATRIPTAN.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** MYLAN-SUMATRIPTAN peut causer des étourdissements et influencer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Attendez de voir comment vous répondez au traitement par MYLAN-SUMATRIPTAN avant de conduire ou d'utiliser des machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MYLAN-SUMATRIPTAN :**

- Des antidépresseurs comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- D'autres médicaments utilisés pour traiter les migraines comme les triptans, les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, l'ergotamine, la dihydroergotamine et le méthysergide.

**Comment prendre MYLAN-SUMATRIPTAN :**

- Avalez le comprimé MYLAN-SUMATRIPTAN **entier** avec de l'eau. MYLAN-SUMATRIPTAN ne doit pas être mâché, ni fractionné, ni écrasé.
- MYLAN-SUMATRIPTAN peut être pris à n'importe quel moment au cours de votre migraine.
- Il peut s'écouler jusqu'à 30 minutes avant que MYLAN-SUMATRIPTAN commence à agir.
- Si, après avoir pris MYLAN-SUMATRIPTAN, vous avez encore besoin de soulager la douleur, vous pouvez prendre un autre médicament contre la douleur. Ce médicament ne doit pas contenir d'ergotamine. Si vous ne savez pas quels médicaments vous pouvez utiliser, consultez votre professionnel de la santé.
- Pour les migraines subséquentes, vous pouvez prendre MYLAN-SUMATRIPTAN.

**N'oubliez pas : Ce médicament a été prescrit pour vous uniquement. Ne le donnez à personne d'autre, car cette personne pourrait manifester des effets indésirables pouvant être graves.**

**Dose habituelle :**

- La dose habituelle chez l'adulte est de 50 mg.
- En fonction de votre réponse et de votre tolérabilité, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose à 100 mg. La dose maximale est de 100 mg.
- Si vous ne répondez pas à la première dose de MYLAN-SUMATRIPTAN, ne prenez pas une dose supplémentaire pour la même crise.
- Si vos symptômes réapparaissent, et qu'il s'est écoulé 2 heures ou plus depuis votre première dose, vous pouvez prendre une deuxième dose.
- NE prenez PAS plus de 200 mg par période de 24 heures.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYLAN-SUMATRIPTAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-SUMATRIPTAN?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MYLAN-SUMATRIPTAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants de MYLAN-SUMATRIPTAN sont les suivants :

- bouffées de chaleur (rougeur passagère du visage);

- nausées ou vomissements;
- étourdissements;
- somnolence;
- fatigue;
- faiblesse;
- augmentation temporaire de la pression artérielle;
- douleurs musculaires.

Parmi les autres effets secondaires, citons :

- troubles de la vision, comme des taches aveugles ou des éclairs de lumière, ou la vision double d'un seul objet;
- tremblements ou mouvements incontrôlés;
- perte de la coloration normale des doigts et des orteils;
- diarrhée;
- transpiration.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Malaise ou sensations inhabituelles y compris 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, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs	✓		
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Symptômes d'une crise cardiaque</b> : douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement			✓
<b>Problèmes du rythme cardiaque</b> : battements du cœur anormalement lents ou rapides, ou sensation de battements du cœur irréguliers ou puissants	✓		
<b>Réactions allergiques</b> : essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée avec boursoufflement ou urticaire			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Convulsions</b> : perte de conscience s'accompagnant de tremblements incontrôlables (« crise »)			✓
Douleur abdominale basse et/ou saignement rectal sévère			✓
<b>Syndrome de Raynaud</b> : coloration violacée persistante des mains ou des pieds			✓
Perte de vision			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Toxicité sérotoninergique</b> : réaction pouvant entraîner une agitation ou nervosité, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou des raideurs musculaires			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

### **Entreposage :**

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts (eaux usées) ni dans les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé jettera les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-SUMATRIPTAN :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : 16 octobre 2023