

## MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

# IMIGRANE<sup>®</sup> 6 mg / 0,5 ml

## Solution injectable pour voie sous-cutanée en seringue pré-remplie

Sumatriptan

### COMPOSITION :

Pour une seringue pré-remplie :

Succinate de sumatriptan (DCI)

quantité correspondant à sumatriptan base..... 6,0 mg

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

### FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution injectable pour voie sous-cutanée.

### DONNÉES CLINIQUES :

#### Indication thérapeutique :

- Traitement de la crise de migraine sévère lorsque les autres traitements de la crise de migraine n'ont pas été efficaces au cours des crises précédentes.
- Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face.

#### Posologie et mode d'administration :

##### Réservé à l'adulte de plus de 18 ans et de moins de 65 ans.

- Voie sous-cutanée exclusivement.
- Le mode d'emploi de l'injecteur automatique doit être expliqué au patient.

Le sumatriptan ne devra pas être utilisé en prophylaxie.

**Ne pas dépasser 2 injections (12 mg) par 24 heures en respectant un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections.**

#### Adultes :

- **Traitement de la crise de migraine :**

La posologie recommandée est de **1 injection sous-cutanée (6 mg) par crise.**

Il est recommandé d'utiliser le sumatriptan en monothérapie dans le traitement de la crise de migraine et de ne pas le donner de façon concomitante avec de l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine, y compris le méthysergide (cf. Contre-indications).

Il est conseillé de prendre le sumatriptan aussi précocement que possible après que le caractère sévère de la crise de migraine ait été établi, jugé sur l'intensité de la céphalée et des symptômes

associés (nausées, vomissements, photophobie). Cependant, le produit est aussi efficace quel que soit le stade de la crise durant lequel il est administré.

En l'absence de soulagement après la première injection, il n'est pas recommandé d'administrer une deuxième injection, au cours de la même crise. Toutefois, cette crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Le sumatriptan pourra être utilisé pour les crises suivantes.

Si un patient a été soulagé après la première injection mais que les symptômes réapparaissent, une seconde injection peut être utilisée dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 1 heure entre les 2 injections.

**- Traitement de la crise d'algie vasculaire de la face :**

La posologie recommandée est de **1 injection sous-cutanée (6 mg) par crise.**

**Enfant (de moins de 12 ans) :**

L'utilisation du sumatriptan par voie injectable n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans car la sécurité et l'efficacité du sumatriptan par voie injectable n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans.

**Adolescents (de 12 à 17 ans) :**

L'utilisation du sumatriptan par voie injectable n'est pas recommandée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans car l'efficacité du sumatriptan par voie injectable n'a pas été démontrée chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études réalisées.

**Patient âgé (de plus de 65 ans) :**

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du sumatriptan chez les patients de plus de 65 ans. La cinétique chez les patients âgés n'a pas été suffisamment étudiée. C'est pourquoi, l'utilisation du sumatriptan n'est pas recommandée tant que des données complémentaires ne seront pas disponibles.

**Contre-indications :**

Hypersensibilité à l'un des constituants.

(Se reporter aussi au paragraphe Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi en ce qui concerne l'utilisation chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides).

Le sumatriptan ne doit pas être donné aux patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou une pathologie cardiaque ischémique, un vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), une pathologie vasculaire périphérique ou aux patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou des signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.

Le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation du sumatriptan est contre-indiquée chez les patients ayant une hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère non contrôlée.

L'association du sumatriptan avec l'ergotamine ou les dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) est contre-indiquée (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

L'association du sumatriptan avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée.

Le sumatriptan ne doit pas être utilisé dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

Voie IV : le sumatriptan ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison de risque de spasme coronaire.

**Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :**

Le sumatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine sévère ou d'algie vasculaire de la face.

Le sumatriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine, ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves.

Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue d'évènements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC, AIT).

Après administration, la prise de sumatriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (cf. Effets indésirables). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de sumatriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.

Le sumatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardiovasculaire préalable (cf. Contre-indications). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des évènements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Après commercialisation, de rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une modification de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) et du sumatriptan. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été rapportés après administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si l'association du sumatriptan et d'un ISRS/IRSN est cliniquement justifiée, il est conseillé d'assurer une surveillance appropriée du patient (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

L'administration concomitante d'un triptan/agoniste 5-HT<sub>1</sub> avec le sumatriptan n'est pas recommandée.

Le sumatriptan doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres facteurs de risque susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène, car des cas de convulsions ont été rapportés en association avec le sumatriptan (cf. Effets indésirables).

Le sumatriptan doit être administré avec précaution chez les patients présentant des facteurs pouvant modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination du médicament, par exemple chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

Chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides, des réactions allergiques peuvent être observées après administration de sumatriptan. Ces réactions vont de l'allergie cutanée aux réactions anaphylactiques. La démonstration d'une allergie croisée est limitée, cependant la prudence est recommandée avant d'utiliser le sumatriptan chez ces patients.

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, des céphalées chroniques quotidiennes et une aggravation des maux de tête ont été rapportés lors d'abus de sumatriptan, pouvant nécessiter un arrêt de traitement.

Ne pas dépasser la dose recommandée de sumatriptan.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction avec le propranolol, la flunarizine, le pizotifène ou l'alcool.

Les données concernant l'interaction du sumatriptan avec les médicaments contenant de l'ergotamine sont limitées. Le risque accru de vasospasme coronarien est théoriquement possible. L'administration concomitante de ces deux produits est donc contre-indiquée.

Le délai devant s'écouler entre l'utilisation du sumatriptan et des médicaments contenant de l'ergotamine n'est pas connu. Il dépendra aussi des doses et du type de produits à base d'ergotamine utilisé. Les effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine, avant l'administration du sumatriptan. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après l'utilisation du sumatriptan, avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine (cf. Contre-indications).

Une interaction peut se produire entre le sumatriptan et les IMAO. L'administration concomitante de ces deux produits est donc contre-indiquée (cf. Contre-indications).

### **Association à prendre en compte**

**Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine** : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

### **Grossesse et allaitement :**

Des données d'après commercialisation, provenant de l'utilisation du sumatriptan au cours du premier trimestre de la grossesse chez plus de 1 000 femmes, sont disponibles. Bien que ces données soient insuffisantes pour tirer des conclusions définitives, elles ne montrent pas une augmentation du risque tératogène. L'expérience de l'utilisation du sumatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est limitée.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets tératogènes directs ou des effets nuisibles sur le développement péri et post-natal. Toutefois, la viabilité embryofœtale peut être altérée chez le lapin (cf. Données de sécurité précliniques).

En conséquence, l'administration de sumatriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.

Il a été démontré qu'après administration sous-cutanée le sumatriptan est excrété dans le lait maternel. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'alimentation au lait maternel dans les 12 heures suivant le traitement. Le lait collecté pendant cette période doit être éliminé.

### **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

Aucune donnée n'est disponible. Une somnolence due à la migraine ou à son traitement par le sumatriptan peut survenir. Ceci peut influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Effets indésirables :**

Liés à la forme pharmaceutique :

Douleur transitoire et réactions locales au point d'injection. D'après les données disponibles, le flush, les paresthésies et les sensations de chaleur, de pression et de lourdeur seraient plus fréquents après injection de sumatriptan par rapport à l'utilisation per os.

#### Généraux :

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence.

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquents (> 1/10), fréquents (>1/100 - <1/10), peu fréquents (>1/1000 - <1/100), rares (>1/10000 - <1/1000) et très rares (< 1/10000), incluant les cas isolés.

#### Essais cliniques :

##### *Affections du système nerveux :*

Fréquents : vertiges, somnolence, troubles de la sensibilité dont paresthésie et hypoesthésie.

##### *Affections vasculaires :*

Fréquents : augmentations transitoires de la pression artérielle survenant juste après le traitement. Flush.

##### *Affections gastro-intestinales :*

Fréquents : des nausées et vomissements sont survenus chez certains patients, sans que l'on puisse déterminer si ces symptômes sont liés au sumatriptan ou à la pathologie sous-jacente.

##### *Affections musculo-squelettiques et systémiques :*

Fréquent : sensation de lourdeur (habituellement transitoire, mais pouvant être intense et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fréquents :

- Douleur, sensation de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression (ces effets sont habituellement transitoires, mais ils peuvent être intenses et intéresser n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine et la gorge).
- Sensation de faiblesse, fatigue (ces deux effets sont le plus souvent d'intensité faible à modérée et transitoires).

##### *Investigations :*

Très rares : des perturbations mineures des tests hépatiques ont été occasionnellement observées.

#### Données post-commercialisation :

##### *Affections du système immunitaire :*

Très rares : réactions d'hypersensibilité allant d'une allergie cutanée à une réaction anaphylactique.

##### *Affections du système nerveux :*

Très rares :

- Crises d'épilepsie ou convulsions (bien que certaines de ces convulsions soient survenues chez des patients présentant soit des antécédents de convulsions soit des facteurs de risque, quelques cas ont été rapportés chez des patients en l'absence de tels facteurs de risque).
- Tremblements, dystonie, nystagmus, scotome.

##### *Affections oculaires :*

Très rares : troubles visuels tels que papillotements, diplopie, baisse de la vision. Perte de la vision, dont certains cas peuvent être permanents. Toutefois, des troubles visuels peuvent également survenir au cours de la crise de migraine elle-même.

##### *Affections cardiaques :*

Très rares : bradycardie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires, angor, infarctus du myocarde (cf. Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

*Affections vasculaires :*

Très rares : syndrome de Raynaud et hypotension.

*Affections gastro-intestinales :*

Très rares : colites ischémiques.

*Affections musculo-squelettiques et systémiques :*

Très rare : raideur de la nuque.

**Surdosage :**

Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg par voie rectale et dépassant 16 mg par voie sous-cutanée et 400 mg par voie orale n'ont pas entraîné d'effets indésirables autres que ceux mentionnés.

En cas de surdosage, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 10 heures et un traitement symptomatique standard doit être administré, si nécessaire. L'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques de sumatriptan n'est pas connu.

**PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

**Propriétés pharmacodynamiques :**

Agonistes sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1</sub>.

Code ATC : N02CC01 (N : Système nerveux central).

Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxy-tryptamine-1 (5HT<sub>1d</sub>) sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT (5HT<sub>2</sub> à 5HT<sub>7</sub>). Les récepteurs vasculaires 5HT<sub>1d</sub> sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins crâniens et induisent une vasoconstriction. Chez l'animal, le sumatriptan est responsable d'une vasoconstriction sélective de la circulation artérielle carotidienne. La circulation artérielle carotidienne vascularise les tissus extracrâniens et intracrâniens tels que les méninges. On pense que la dilatation et/ou la formation d'oedèmes au niveau de ces vaisseaux pourraient correspondre au mécanisme de la migraine chez l'homme. De plus, les résultats des études chez l'animal indiquent que le sumatriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau. Ces deux actions (vasoconstriction crânienne et inhibition de l'activité du nerf trijumeau) pourraient contribuer à l'action anti-migraineuse du sumatriptan chez l'homme.

La réponse clinique débute 10 à 15 minutes après injection sous-cutanée.

Le sumatriptan est également efficace dans le traitement de la crise de migraine périmenstruelle.

**Propriétés pharmacocinétiques :**

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est en moyenne de 96 % et le pic plasmatique est atteint en 25 minutes. Après une dose de 6 mg, le pic plasmatique est de 72 ng/ml en moyenne.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (14-21 %), le volume de distribution total moyen est de 170 litres. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La clairance plasmatique moyenne est d'environ 1200 ml/min et la clairance plasmatique rénale moyenne est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale. Le sumatriptan est éliminé tout d'abord par métabolisme oxydatif dû à la monoamine oxydase A. Le principal métabolite, l'analogue acide indolacétique du sumatriptan, est principalement excrété dans les urines, où il est retrouvé sous forme d'acide libre ou de glucuroconjugué. Il n'a pas d'activité 5HT<sub>1</sub> ou 5HT<sub>2</sub> connue. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés. Chez l'adulte, la pharmacocinétique du sumatriptan n'est pas affectée par la crise de migraine.

Chez les sujets de plus de 65 ans non migraineux, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents.

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

### **Données de sécurité précliniques :**

Lors d'une étude de fertilité chez le rat, une réduction du succès de l'insémination a été observée à des taux d'exposition bien supérieurs à l'exposition maximale chez l'homme. Chez le lapin, une embryolétalité sans anomalie tératogène marquée a été observée. La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

Les études réalisées chez l'animal et sur des modèles *in vitro* ont montré que le sumatriptan était dépourvu d'activité génotoxique et carcinogène.

### **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

#### **Durée de conservation :**

2 ans.

#### **Précautions particulières de conservation :**

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.  
Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

A.M.M. : 333 874.5 (1992) : 0,5 ml en seringue pré-remplie (verre), boîte de 2.  
A.M.M. : 333 877.4 (1992) : 0,5 ml en seringue pré-remplie (verre) avec injecteur automatique, boîte de 2.

Mis sur le Marché en 1994.

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :**

#### **Liste I.**

Non remboursé Sécurité Sociale – Non agréé aux Collectivités.

### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE  
100, route de Versailles  
78163 MARLY-LE-ROI  
Tél : 01.39.17.80.00  
Information Médicale : Tél : 01.39.17.84.44 – Fax : 01.39.17.84.45

### **DATE DE RÉVISION :**

Novembre 2007  
Version IMG2C1\_08