

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imigran 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de sumatriptan sous la forme de succinate de sumatriptan.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 70 mg de lactose monohydraté et 140 mg de lactose anhydre (voir également rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé en forme de gélule, biconvexe, de couleur rose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des crises migraineuses aiguës, avec ou sans aura.

4.2 Posologie et mode d'administration

Imigran ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Il est recommandé d'utiliser le sumatriptan en monothérapie dans le traitement aigu de la crise de migraine et de ne pas l'utiliser de façon concomitante avec de l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) (voir rubrique 4.3).

Le sumatriptan doit être pris dès que possible après la survenue des premiers symptômes de migraine. Toutefois, son efficacité est identique quel que soit le stade de la crise durant lequel il est administré.

Adultes

La dose recommandée de sumatriptan par voie orale est de 50 mg. Une dose de 100 mg peut être nécessaire chez certains patients.

En l'absence de soulagement des symptômes après la première dose, une deuxième dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Dans ce cas, la crise peut être traitée avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien. Le sumatriptan en comprimé pourra être utilisé pour les crises suivantes.

Si le patient a été soulagé après la première prise mais que les symptômes réapparaissent, une deuxième dose peut être prise à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises.

Ne pas dépasser 300 mg d'Imigrane par période de 24 heures.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du sumatriptan en comprimé pelliculé dans cette classe d'âge n'ont pas été démontrées dans les essais cliniques. En conséquence, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée dans cette classe d'âge (voir rubrique 5.1).

Patients âgés (de plus de 65 ans)

L'expérience sur l'utilisation du sumatriptan en comprimé chez les patients de plus de 65 ans est limitée. La pharmacocinétique n'est pas significativement différente dans cette classe d'âge par rapport aux patients plus jeunes. Toutefois, tant que des données cliniques détaillées ne seront pas disponibles, l'utilisation du sumatriptan dans cette population n'est pas recommandée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au sumatriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le sumatriptan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou une cardiopathie ischémique, un angor de Prinzmetal, une pathologie vasculaire périphérique ou des signes ou symptômes évocateurs d'une cardiopathie 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 en cas de déficience hépatique sévère.

L'utilisation du sumatriptan est contre-indiquée en cas d'hypertension modérée ou sévère, ou d'hypertension incontrôlée légère.

L'administration concomitante de sumatriptan et d'ergotamine ou de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) ou de tout triptan ou autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Imigran ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.

Imigran n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique.

Avant d'administrer du sumatriptan à des patients chez lesquels un diagnostic de migraine a précédemment été posé et qui présentent désormais des symptômes atypiques ou à des patients qui n'ont pas reçu de diagnostic de migraine, il convient d'exclure la présence d'autres pathologies potentiellement graves pouvant expliquer les symptômes (par exemple : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire).

Après administration de sumatriptan, les patients peuvent présenter une douleur thoracique, une oppression thoracique et une sensation de gorge serrée transitoires parfois intenses (voir rubrique 4.8). Si la symptomatologie évoque une cardiopathie ischémique, il convient d'arrêter les administrations de sumatriptan et de réaliser des explorations appropriées.

Le sumatriptan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypertension légère contrôlée, car des augmentations transitoires de la pression artérielle et de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez quelques patients (voir rubrique 4.3).

De rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après administration concomitante de sumatriptan et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été signalés après

l'utilisation concomitante de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Si l'association de sumatriptan et d'un ISRS ou IRSN est cliniquement justifiée, il est conseillé d'assurer une surveillance appropriée du patient (voir rubrique 4.5).

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 en cas de troubles de la fonction rénale (voir rubrique 5.2) ou hépatique (classe A ou B de Child-Pugh, voir rubrique 5.2).

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 épileptogène, car des cas de convulsions ont été signalés en association avec le sumatriptan (voir rubrique 4.8).

Chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides, des réactions allergiques plus ou moins sévères peuvent être observées après administration de sumatriptan. Ces réactions peuvent aller de réactions cutanées à un choc anaphylactique. Les données relatives à la sensibilité croisée sont limitées, cependant la prudence est recommandée avant d'utiliser le sumatriptan dans cette population.

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée en cas d'utilisation concomitante de sumatriptan et de produits à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*).

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ce cas, qu'il soit avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalées dues à l'usage excessif de médication doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes causées par l'utilisation d'analgésiques ou malgré la prise d'un tel traitement.

Le sumatriptan ne doit pas être administré sans évaluation préalable chez les patients ayant des facteurs de risque de cardiopathie ischémique, y compris chez les gros fumeurs ou les utilisateurs de substituts nicotiques (voir rubrique 4.3). 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 événements cardiaques sévères sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre Imigrane, comprimé pelliculé, car ce médicament contient du lactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études de recherche n'ont pas mis en évidence d'interactions entre le sumatriptan et l'alcool éthylique ou les médicaments tels que le propranolol, la flunarizine, le pizotifène.

Les données concernant les interactions avec les médicaments contenant de l'ergotamine ou un autre triptan ou agoniste des récepteurs 5-HT₁ sont limitées. Un risque accru de vasospasme coronarien est théoriquement possible. L'administration concomitante de ces médicaments est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le délai devant s'écouler entre l'utilisation de sumatriptan et l'administration d'ergotamine ou d'un autre triptan ou agoniste des récepteurs 5-HT₁ n'est pas connu. Il dépendra aussi de la dose et du type de produits utilisés. En cas d'association de ces produits, leurs effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation d'ergotamine ou d'un autre triptan ou agoniste des récepteurs 5-HT₁ avant d'administrer du sumatriptan. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après l'utilisation de sumatriptan avant d'administrer un médicament contenant de l'ergotamine et au moins 24 heures avant d'administrer un autre triptan ou agoniste des récepteurs 5-HT₁.

L'administration concomitante de sumatriptan et d'IMAO est contre-indiquée en raison du risque d'interactions (voir rubrique 4.3).

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée en cas d'utilisation concomitante de sumatriptan et de produits à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*).

De rares cas de syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état mental, des manifestations neurovégétatives et des troubles neuromusculaires) ont été décrits après l'administration concomitante de sumatriptan et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). 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) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données post-commercialisation sur l'utilisation de sumatriptan pendant le premier trimestre de grossesse, obtenues chez plus de 1 000 femmes, n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Ces données sont toutefois insuffisantes pour tirer des conclusions définitives. L'expérience de l'utilisation du sumatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est limitée.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes directs ou d'effets délétères sur le développement péri et post-natal. Toutefois, la viabilité embryofœtale peut être altérée chez le lapin (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de sumatriptan au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

Il a été démontré qu'après administration sous-cutanée, le sumatriptan est excrété dans le lait maternel. L'exposition du nourrisson peut être limitée en évitant l'allaitement dans les 12 heures suivant la prise de sumatriptan.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Une somnolence due à la migraine ou au traitement par sumatriptan peut survenir.

Les patients doivent faire preuve de prudence s'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par fréquence : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Certains des symptômes déclarés comme effets indésirables peuvent constituer des symptômes de la migraine.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée

Symptômes d'hypersensibilité pouvant aller de réactions cutanées (par ex., urticaire) à un choc anaphylactique.

Affections du système nerveux

Fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, troubles sensoriels notamment paresthésie et hypoesthésie.
Fréquence indéterminée	Convulsions survenues chez des patients présentant des antécédents de convulsions, des facteurs prédisposant aux convulsions ou chez des patients sans facteurs de risque. Tremblement, dystonie, nystagmus, scotome.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée	Scintillements, diplopie, défauts du champ visuel. Perte de la vue, parfois permanente. Les troubles visuels peuvent être dus à la crise de migraine elle-même.
------------------------	--

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée	Bradycardie, tachycardie, palpitations, troubles du rythme cardiaque, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires, angor, infarctus du myocarde (voir rubriques 4.3 et 4.4).
------------------------	---

Affections vasculaires

Fréquent	Augmentations transitoires de la pression artérielle juste après l'administration. Bouffée congestive.
Fréquence indéterminée	Hypotension, syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent	Dyspnée.
----------	----------

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Nausée et vomissement chez certains patients, sans que l'on puisse déterminer s'ils étaient liés au sumatriptan.
Fréquence indéterminée	Colite ischémique.
Fréquence indéterminée	Diarrhée.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent	Sensation de lourdeur (généralement transitoire mais pouvant être intense et toucher diverses parties du corps, notamment
----------	---

	le thorax et la gorge).
	Myalgie.
Fréquence indéterminée	Raideur de la nuque.
Fréquence indéterminée	Arthralgie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur, sensations de chaleur ou de froid, de pression ou d'oppression (ces symptômes sont généralement transitoires mais peuvent être intenses et toucher diverses parties du corps, notamment le thorax et la gorge). Sentiment de faiblesse, fatigue (ces deux effets sont généralement d'intensité légère à modérée et transitoires).
Investigations	
Très rare	Des anomalies mineures des tests hépatiques ont été observées.
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Anxiété.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Hyperhidrose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Des doses uniques supérieures à 400 mg administrées par voie orale n'ont pas entraîné d'effets indésirables autres que ceux mentionnés à la rubrique 4.8.

Prise en charge

En cas de surdosage, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 10 heures et un traitement symptomatique standard doit être instauré si nécessaire.

L'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques de sumatriptan n'est pas connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antimigraineuses, agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₁, code ATC : N02CC01

Le sumatriptan est un agoniste spécifique et sélectif des récepteurs 5-HT_{1D} sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5-HT (5-HT₂ à 5-HT₇).

Ces récepteurs sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins situés dans la région alimentée par l'artère carotide. Le sumatriptan agit sur les récepteurs 5-HT_{1D} et induit une vasoconstriction sélective de ces vaisseaux sans altérer le flux sanguin dans le cerveau.

Les études expérimentales indiquent que le sumatriptan inhibe également l'activité du nerf trijumeau. Ces deux mécanismes contribuent à l'action antimigraineuse du sumatriptan.

La réponse débute 30 minutes environ après l'administration de sumatriptan en comprimé pelliculé. Bien que la dose orale recommandée de sumatriptan soit de 50 mg, il convient de garder à l'esprit que la sévérité des crises migraineuses varie d'un patient à l'autre mais également chez un même patient. Des doses comprises entre 25 et 100 mg ont été associées à une efficacité sensiblement supérieure à celle du placebo dans les essais cliniques, et la dose de 25 mg est sensiblement moins efficace que les doses de 50 mg et 100 mg.

Plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo ont évalué l'efficacité et la sécurité du sumatriptan par voie orale chez plus de 650 patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans.

Ces études n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre le placebo et le sumatriptan, quelle que soit la dose, dans le soulagement des céphalées à 2 heures. Les effets indésirables du sumatriptan par voie orale chez les enfants pédiatriques âgés de 10 à 17 ans étaient similaires à ceux rapportés lors des études menées chez l'adulte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie d'élimination plasmatique du sumatriptan est d'environ 2 heures. Après administration orale, le sumatriptan est rapidement absorbé, 70 % de la concentration maximale survenant en 45 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont de 54 ng/ml après administration d'une dose de 100 mg. La biodisponibilité moyenne du sumatriptan par voie orale est de 14 %, ce qui s'explique en partie par son métabolisme et en partie par son absorption incomplète.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (14-21 %), le volume de distribution moyen est de 170 litres. La clairance plasmatique totale moyenne est de 1 160 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 principalement métabolisé par la monoamine-oxydase A. Le principal métabolite, l'analogue acide indolacétique, est excrété dans les urines, où il est retrouvé sous forme d'acide libre ou sous forme glycuconjuguée. Il n'a pas d'activité connue sur les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés.

La pharmacocinétique du sumatriptan par voie orale n'est pas significativement affectée par les crises migraineuses.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études *in vitro* et chez l'animal, aucun effet tératogène, carcinogène ou génotoxique n'a été observé avec le sumatriptan.

Lors des études de fertilité menées chez le rat, une réduction du succès de l'insémination a été observée après administration de doses orales de sumatriptan ayant entraîné des concentrations plasmatiques environ 200 fois supérieures à celles observées chez l'être humain après administration d'une dose de 100 mg par voie orale. Cet effet n'a pas été observé après l'administration de sumatriptan par voie sous-cutanée ayant entraîné des concentrations plasmatiques environ 150 fois supérieures à celles observées chez les patients ayant reçu le médicament par voie orale.

Chez le lapin, une embryolétalité a été observée dans de rares cas, mais sans effets tératogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, lactose anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry rose YS-1-1441-G (hypromellose, dioxyde de titane [E171], triacétine, oxyde de fer rouge [E172]).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes avec sécurité enfant en OPA/aluminium/PVC/aluminium/papier dans une boîte en carton (2 comprimés : 1 plaquette de 2 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Export Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex, TW8 9GS Royaume-Uni

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

14263011

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT
DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 Mars 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07 Mars 2019