

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**Teva-Rizatriptan ODT**

comprimés à dissolution orale de benzoate de rizatriptan
Norme Teva

rizatriptan (sous forme de benzoate de rizatriptan) à 5 mg et à 10 mg

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Antimigraineux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de préparation :
Le 3 mars 2016

Numéro de contrôle : 191459

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

PrTeva-Rizatriptan ODT

Comprimés à dissolution orale
de benzoate de rizatriptan

Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à dissolution orale de 5 mg et de 10 mg	Acide citrique monohydraté, amidon de maïs, aspartame, bicarbonate de sodium, crospovidone, dioxyde de silicium, lactose monohydraté, saveur artificielle d'orange, saveur de menthe poivrée, silicate de calcium et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Teva-Rizatriptan ODT (benzoate de rizatriptan) est indiqué :

- pour le traitement ponctuel des crises migraineuses avec ou sans aura chez l'adulte.

Teva-Rizatriptan ODT ne doit pas servir au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire (*voir CONTRE-INDICATIONS*). L'innocuité et l'efficacité du benzoate de rizatriptan n'ont pas été établies dans le traitement de l'algie vasculaire de la face (également appelée céphalée de Horton), qui touche surtout des hommes d'âge mûr.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de du benzoate de rizatriptan n'ayant pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé chez ces derniers (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Populations particulières et états pathologiques).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de du benzoate de rizatriptan n'ont pas été adéquatement étudiées chez les personnes de plus de 65 ans; il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes âgées (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

CONTRE-INDICATIONS

Teva-Rizatriptan ODT (benzoate de rizatriptan) est contre-indiqué en présence d'antécédents, de signes ou de symptômes de syndrome ischémique cardiaque, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de valvulopathie ou d'arythmies (surtout tachycardie). Teva-Rizatriptan ODT est également contre-indiqué en présence de maladie cardiovasculaire sous-jacente notable (p. ex. athérosclérose, cardiopathie congénitale). Les syndromes ischémiques cardiaques comprennent, entre autres, l'angine de poitrine de tout type (angine d'effort stable et formes angiospastiques comme l'angine de Prinzmetal), tous les types d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, entre autres, l'accident vasculaire cérébral (AVC) de tout type et l'accident ischémique transitoire. Les syndromes vasculaires périphériques comprennent, entre autres, la colite ischémique et le syndrome de Raynaud (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Comme Teva-Rizatriptan ODT est susceptible d'augmenter la tension artérielle, son emploi est contre-indiqué en présence d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Teva-Rizatriptan ODT est contre-indiqué dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'emploi d'un autre agoniste des récepteurs 5HT₁, ou d'un agent contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle comme la dihydroergotamine ou le méthysergide.

Teva-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients atteints de migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire.

L'administration de rizatriptan avec des inhibiteurs de la MAO ou dans les 2 semaines suivant ou précédant l'abandon d'un inhibiteur de la MAO est contre-indiquée (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En raison du manque de données, Teva-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Teva-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au rizatriptan ou à l'un des composants du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Teva-Rizatriptan ODT (benzoate de rizatriptan) ne doit être administré qu'en présence d'une migraine clairement diagnostiquée.

Si la première dose de rizatriptan n'a aucun effet, il faut remettre en question le diagnostic de migraine avant d'administrer une deuxième dose pour traiter la même crise.

Effets psychomoteurs

Des étourdissements, de la somnolence et de l'asthénie ou de la fatigue ont été observés chez certains patients dans le cadre d'essais cliniques sur le benzoate de rizatriptan (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). On doit recommander aux patients d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines qui peuvent être dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient en mesure de juger si Teva-Rizatriptan ODT altère ou non leurs facultés.

Appareil cardiovasculaire

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus ou d'autres accidents cardiaques :

Le benzoate de rizatriptan a été associé à une douleur ou à une oppression thoraciques ou cervicales passagères qui peuvent évoquer l'angine de poitrine. Lors de l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, ces symptômes ont été, dans de rares cas, considérés comme une conséquence probable d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. Par ailleurs, dans de rares cas, des accidents coronariens graves ou de l'arythmie sont survenus après l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, et pourraient donc être observés avec la prise de Teva-Rizatriptan ODT. Étant donné le risque d'angiospasme coronarien associé à cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}), il ne faut pas administrer Teva-Rizatriptan ODT en présence de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Il est fortement recommandé de ne pas administrer Teva-Rizatriptan ODT à des patients chez qui on pourrait soupçonner la présence d'une coronaropathie non diagnostiquée en raison de certains facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, lourds antécédents familiaux de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou naturelle, homme âgé de plus de 40 ans), à moins que l'évaluation clinique de la fonction cardiovasculaire ne révèle de façon satisfaisante l'absence quasi certaine d'atteinte coronarienne et d'ischémie myocardique ou d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente notable. La sensibilité des examens de dépistage des maladies cardiovasculaires ou de la prédisposition à l'angiospasme coronarien est pour le moment inconnue. Si, au cours de l'évaluation de la fonction cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient, le tracé électrocardiographique (ECG) ou tout autre examen révèlent des indices d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique, il faut s'abstenir d'administrer Teva-Rizatriptan ODT (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

En présence de facteurs de risque de coronaropathie, si la fonction cardiovasculaire s'est révélée satisfaisante à l'évaluation, il est recommandé d'administrer la première dose de rizatriptan au cabinet du médecin ou dans une installation semblable (dotée du personnel et de l'équipement médicaux nécessaires). Comme l'ischémie cardiaque peut survenir de façon asymptomatique, il faut considérer la réalisation d'une ECG immédiatement après la première administration de Teva-Rizatriptan ODT chez les patients présentant des facteurs de risque. Cependant, l'absence d'effets indésirables cardiovasculaires lors de l'administration de la première dose ne permet pas d'écarter la possibilité de survenue de tels effets lors des prises subséquentes.

Les patients qui emploient depuis longtemps et de façon intermittente Teva-Rizatriptan ODT et qui présentent les facteurs de risque coronarien décrits ci-dessus devraient se prêter périodiquement à l'évaluation de leur fonction cardiovasculaire tant qu'ils ont recours à Teva-Rizatriptan ODT.

Si des symptômes évocateurs d'angine de poitrine surviennent après la prise de Teva-Rizatriptan ODT, il faut réaliser une ECG afin de dépister des lésions ischémiques.

La démarche systématique décrite ci-dessus vise à réduire le risque qu'un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé involontairement à Teva-Rizatriptan ODT.

Un malaise à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (incluant de la douleur, de la pression et une sensation de lourdeur et d'oppression) a été signalé après l'administration de rizatriptan. Comme les médicaments de cette classe peuvent causer un angiospasmus coronarien, si des signes ou des symptômes évocateurs d'angine apparaissent après l'administration de rizatriptan, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angine de Prinzmetal avant d'administrer des doses supplémentaires, et réaliser une surveillance par ECG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une baisse du débit artériel, comme la colite ischémique ou le syndrome de Raynaud, après l'emploi de Teva-Rizatriptan ODT, justifie la réalisation d'épreuves visant à dépister une éventuelle athérosclérose ou prédisposition à l'angiospasmus (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Accidents cardiaques et mortalité connexe associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁
Teva-Rizatriptan ODT peut causer un angiospasmus coronarien. Des accidents cardiaques graves, dont l'infarctus aigu du myocarde, des arythmies pouvant menacer le pronostic vital et des cas de mortalité sont survenus dans les quelques heures suivant l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Compte tenu du grand nombre de patients migraineux qui prennent des agonistes des récepteurs 5-HT₁, la fréquence de ces accidents est extrêmement faible.

Faits observés avant la commercialisation du benzoate de rizatriptan

Parmi les quelque 4200 patients ayant reçu au minimum une dose unique de 5 mg ou de 10 mg de rizatriptan par voie orale dans le cadre d'essais cliniques de précommercialisation sur le benzoate de rizatriptan, 33 ont présenté des anomalies à l'ECG. On a observé une douleur thoracique, accompagnée de modifications électrocardiographiques possiblement de nature ischémique, chez un patient ayant reçu une dose unique de 10 mg de rizatriptan.

Faits observés depuis la commercialisation du benzoate de rizatriptan

Des manifestations cardiovasculaires graves associées à l'emploi de benzoate de rizatriptan ont été signalées. Étant donné la nature variable de la pharmacovigilance, il est cependant impossible de déterminer avec certitude quelle proportion des cas observés est imputable à l'emploi du benzoate de rizatriptan et d'évaluer de manière fiable les liens de causalité dans chacun des cas.

Manifestations vasculaires cérébrales et mortalité connexe associées aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

On a rapporté des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'AVC et d'autres manifestations vasculaires cérébrales, dont certains ont causé la mort, chez des patients qui recevaient des agonistes des récepteurs 5-HT₁. Dans plusieurs cas, il semble possible que la manifestation ait précédé la prise du médicament et que l'on ait administré celui-ci en croyant à tort que les symptômes ressentis découlaient d'une migraine. Avant d'administrer Teva-Rizatriptan ODT à un patient qui n'a pas préalablement reçu un diagnostic de migraine ou qui présente des symptômes atypiques, il convient d'exclure les autres troubles neurologiques potentiellement graves pouvant être en cause. Si le patient ne répond pas à la première dose, il serait bon de reconsidérer le diagnostic avant d'administrer une deuxième dose du médicament. Il est important de souligner que le patient migraineux peut être plus exposé à certains types de manifestations vasculaires cérébrales (p. ex. accident vasculaire cérébral, hémorragie, accident ischémique transitoire).

Études spéciales de pharmacologie cardiovasculaire sur un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁

Chez des sujets (n = 10) à qui on a fait subir une angiographie, parce qu'on soupçonnait la présence d'une coronaropathie, l'administration d'une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée d'un agoniste de récepteurs 5-HT₁ a produit une hausse de 8 % de la tension artérielle aortique, une élévation de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et une élévation de 8 % de la résistance vasculaire générale. De plus, quatre sujets ont ressenti une douleur légère ou un serrement dans la poitrine. Des hausses cliniquement significatives de la tension artérielle ont été notées chez trois sujets (dont deux avaient aussi une douleur ou un malaise thoracique). L'angiographie à visée diagnostique a révélé que neuf sujets présentaient des artères coronaires normales et qu'un autre était atteint d'une coronaropathie non significative.

Dans une autre étude portant sur le même médicament, des patients migraineux (n = 35) ne présentant aucune maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion myocardique à l'aide d'une tomographie par émission de positons pendant qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée en l'absence de crise migraineuse. Une réserve coronarienne moindre en réponse à la vasodilatation (environ 10 %), une résistance coronarienne accrue (environ 20 %) et un débit d'hyperémie myocardique réduit (environ 10 %) ont été constatés. On ne connaît pas la portée de ces observations en ce qui concerne l'utilisation de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ aux doses orales recommandées.

Le benzoate de rizatriptan n'a pas fait l'objet d'études similaires. Cependant, étant donné les propriétés pharmacodynamiques communes des agonistes des récepteurs 5-HT₁, la possibilité d'effets cardiovasculaires semblables à ceux qui sont décrits ci-dessus doit être envisagée pour tout agent appartenant à cette classe de médicaments.

Autres accidents angiospastiques

Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angospasme coronarien. D'après les nombreuses données de pharmacovigilance dont on dispose, l'emploi d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ est associé, dans de rares cas, à une ischémie vasculaire périphérique et à une ischémie colique avec douleur abdominale et diarrhée sanglante.

Élévation de la tension artérielle

De rares cas d'élévation notable de la tension artérielle, pouvant aller jusqu'à la crise hypertensive, sont survenus chez des patients qui prenaient des agonistes des récepteurs 5-HT₁ et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension. On a observé une faible élévation de la tension artérielle (d'environ 2 ou 3 mmHg) chez des hommes et des femmes jeunes et en bonne santé qui avaient reçu le rizatriptan en dose maximale (trois doses de 10 mg [sous forme de benzoate de rizatriptan] à intervalle de 2 heures). Teva-Rizatriptan ODT est contre-indiqué en présence d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée, Teva-Rizatriptan ODT doit être administré avec prudence, car des élévations passagères de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez une faible proportion de patients.

Système endocrinien et métabolisme

Phénylcétonurie

Le patient atteint de phénylcétonurie doit être avisé que Teva-Rizatriptan ODT renferme de la phénylalanine, un constituant de l'aspartame. Chaque comprimé de 5 et de 10 mg contient respectivement 1,44 et 2,88 mg d'aspartame.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Teva-Rizatriptan ODT doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, car on a observé chez ces derniers une hausse d'environ 30 % de la concentration plasmatique du médicament (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, Populations particulières et états pathologiques, et *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Le rizatriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison de l'absence de données concernant ces derniers (*voir CONTRE-INDICATIONS* et *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Système immunitaire

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) peuvent survenir chez des patients recevant un agoniste des récepteurs 5-HT₁ tel que Teva-Rizatriptan ODT. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital ou même être mortelles. En général, ce genre de réactions est plus susceptible de se produire chez des personnes ayant des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Compte tenu de la possibilité d'hypersensibilité croisée, Teva-Rizatriptan ODT ne doit pas être administré à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés.

Système nerveux

Avant d'administrer un antimigraineux à un patient qui n'a pas reçu de diagnostic de migraine ou qui éprouve une céphalée inhabituellement intense, il convient d'exclure les autres troubles neurologiques potentiellement graves pouvant être en cause. On a signalé de rares cas de patients ayant reçu des agonistes des récepteurs 5-HT₁ en raison de céphalées intenses qui ont par la suite été attribuées à une lésion neurologique évolutive. Chez le patient dont le diagnostic est récent ou qui présente des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être remis en question en l'absence de réponse à la première dose de Teva-Rizatriptan ODT.

Crises convulsives

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'élétriptan à un patient ayant des antécédents d'épilepsie ou de lésions structurelles du cerveau, qui abaissent le seuil convulsif. On a rapporté de très rares cas de crises convulsives après l'administration de Teva-Rizatriptan ODT chez des patients présentant ou non des facteurs de risque ou des antécédents de crises convulsives (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament, Système nerveux).

Troubles ophtalmiques

Fixation aux tissus riches en mélanine

La propension du rizatriptan à se lier à la mélanine n'a pas été étudiée. Compte tenu de ses propriétés chimiques, le rizatriptan peut se lier à la mélanine et s'accumuler dans les tissus riches en mélanine (p. ex. l'œil) au fil du temps. L'utilisation prolongée du rizatriptan pourrait donc être toxique pour ces tissus. On n'a toutefois observé aucune altération oculaire liée à l'emploi de du rizatriptan au cours d'une étude de toxicité d'une durée de 1 an menée chez des chiens. Bien que la fonction oculaire n'ait pas été examinée de façon systématique au cours des études cliniques et qu'aucune recommandation particulière n'ait été formulée à ce sujet, le prescripteur doit être conscient de la possibilité d'effets à long terme sur les yeux.

Fonction rénale

Le rizatriptan doit être administré avec prudence aux patients dialysés, car on a observé chez ces derniers une diminution de la clairance du rizatriptan entraînant une augmentation d'environ 44 % de la concentration plasmatique (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE*

CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Syndrome sérotoninergique associé aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant être mortels ont été signalés au cours de l'usage concomitant d'un triptan et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si le tableau clinique justifie l'administration concomitante de Teva-Rizatriptan ODT et d'un ISRS (p. ex. sertraline, oxalate d'escitalopram, fluoxétine) ou d'un IRSN (p. ex. venlafaxine, duloxétine), on recommande de surveiller étroitement le patient, en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses. Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les symptômes suivants : altération de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, fluctuation de la tension artérielle, hyperthermie), anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination) et symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Céphalée d'origine médicamenteuse : La surutilisation d'antimigraineux a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalée d'origine médicamenteuse) chez les patients prédisposés. La céphalée causée par la surutilisation d'un médicament peut se manifester sous la forme d'une céphalée quotidienne ressemblant à une migraine ou par une augmentation marquée de la fréquence des crises migraineuses. La désintoxication des patients, notamment par l'interruption du traitement surutilisé, et le traitement des symptômes de sevrage (qui comprennent souvent une aggravation temporaire des céphalées) pourraient s'avérer nécessaires.

Populations particulières et états pathologiques

Femmes enceintes : Dans une étude sur la reproduction menée chez des rats, on a observé une réduction du poids à la naissance et du gain pondéral avant et après le sevrage chez les ratons de femelles traitées avant et pendant la période d'accouplement ainsi que durant la gestation et la lactation. Ces effets sont survenus en l'absence de toxicité apparente chez la mère (exposition du plasma maternel au médicament 22 et 337 fois supérieure, respectivement, à l'exposition observée chez l'humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée [DQMR] de 20 mg). La dose sans effet sur la croissance équivalait à 2,25 fois l'exposition atteinte chez l'humain après la prise de la DQMR.

Au cours des études de développement embryofœtal, aucun effet tératogène n'a été observé durant la période d'organogenèse chez des rates et des lapines gravides recevant des doses équivalant à 337 fois et 168 fois, respectivement, la DQMR chez l'humain. Toutefois, on a observé aux mêmes doses une diminution du poids du fœtus, de même que du gain pondéral de la mère. La dose sans effet sur la croissance chez les rates et les lapines équivalait à 22 fois la

DQMR chez l'humain. Des études toxicocinétiques ont démontré le passage transplacentaire du médicament chez les deux espèces.

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Le rizatriptan ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Altération de la fertilité

Au cours d'une étude de fertilité menée sur des rats, on a observé une modification des cycles œstraux et un retard dans l'accouplement chez les femelles ayant reçu par voie orale une dose correspondant à 337 fois la dose quotidienne maximale de 20 mg recommandée chez l'humain. La dose sans effet équivalait à 22 fois la DQMR chez l'humain. On n'a observé aucune altération de la fertilité ni de la capacité reproductrice chez les rats mâles qui avaient reçu des doses atteignant jusqu'à 825 fois la DQMR chez l'humain.

Femmes qui allaitent : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Comme on sait que de nombreux médicaments le sont, on doit user de prudence lorsqu'on administre Teva-Rizatriptan ODT à des femmes qui allaitent. Le rizatriptan est largement excrété dans le lait des rates, à des taux atteignant au moins 5 fois les concentrations plasmatiques observés chez la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du benzoate de rizatriptan n'ayant pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé chez ces derniers (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*, Populations particulières).

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité du benzoate de rizatriptan n'ont pas été adéquatement étudiées chez les personnes de plus de 65 ans. Le risque d'effets indésirables peut être accru chez les patients âgés, car ces derniers sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, une coronaropathie ou des élévations marquées de la tension artérielle. Peu de patients âgés de plus de 65 ans (n = 17) ont participé aux études cliniques sur le benzoate de rizatriptan. C'est pourquoi l'usage de ce produit n'est pas recommandé chez les patients de ce groupe d'âge.

États pathologiques particuliers :

Teva-Rizatriptan ODT (benzoate de rizatriptan) doit être administré avec prudence aux patients atteints de maladies susceptibles de modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination des médicaments (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, Populations particulières et états pathologiques).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On ne recommande aucune épreuve de laboratoire en particulier pour évaluer les patients avant ou après le traitement par Teva-Rizatriptan ODT.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des accidents cardiaques graves, parfois mortels, sont survenus après l'emploi d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces accidents sont extrêmement rares et se sont produits principalement chez des patients qui présentaient des facteurs de risque coronarien. Parmi les accidents rapportés, mentionnons l'angiospasme coronarien, l'ischémie passagère du myocarde, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Utilisation du benzoate de rizatriptan dans les essais cliniques contrôlés

Effets indésirables propres aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

Comme d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, le benzoate de rizatriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses. Ces effets sont susceptibles de se produire dans n'importe quelle partie du corps, dont la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

Innocuité immédiate

On a évalué les effets indésirables du traitement par le rizatriptan dans le cadre d'essais cliniques contrôlés auxquels ont participé plus de 3700 adultes qui recevaient cet agent en doses uniques ou multiples. Les effets indésirables le plus souvent liés à l'emploi du benzoate de rizatriptan ont été l'asthénie ou la fatigue, la somnolence, la douleur ou la sensation de pression et les étourdissements. Ces effets ont semblé être liés à la dose. Au cours des études de prolongation de longue durée menées après ces essais, les patients pouvaient traiter les crises multiples pendant jusqu'à 1 an; 4 % (59/1525) des patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables.

Les tableaux 1 et 2 présentent les effets indésirables observés après la prise d'une dose unique de rizatriptan sous forme de comprimés ou de cachets ultra-fondants (fréquence d'au moins 1 % et plus élevée que dans le groupe témoin), qu'ils aient été ou non liés à l'emploi du médicament. La plupart des effets indésirables semblent être liés à la dose. Les effets mentionnés ont été observés dans le cadre d'essais cliniques menés chez des sujets sélectionnés avec le plus grand soin et soumis à une étroite surveillance. Ces fréquences estimatives peuvent différer de celles qu'on observe dans la pratique ou lors d'autres essais cliniques, car les conditions d'utilisation, le type de patients et le mode de déclaration des effets indésirables peuvent être différents.

Tableau 1 — Fréquence (≥ 1% et plus élevée que dans le groupe placebo) des effets indésirables observés chez des adultes ayant pris une dose unique de benzoate de rizatriptan sous forme de comprimés ou d'un placebo (avant la prise suivante) durant les essais cliniques contrôlés de phase III[†]

Nombre de patients	% de patients		
	Placebo	Comprimés de benzoate de rizatriptan	
		5 mg	10 mg
	627	977	1167
Symptômes éventuellement d'origine cardiaque			
Sensations dans les membres supérieurs*	1,3	1,7	1,8
Sensations dans la poitrine*	1,0	1,6	3,1
Sensations dans le cou, la gorge ou la mâchoire*	0,6	1,4	2,5
Palpitations	0,2	0,9	1,0
Organisme entier			
Asthénie ou fatigue	2,1	4,2	6,9
Douleur abdominale	1,0	1,7	2,2
Appareil digestif			
Nausées	3,5	4,1	5,7
Sécheresse buccale	1,3	2,6	3,0
Vomissements	2,1	1,6	2,3
Système nerveux			
Étourdissements	4,5	4,2	8,9
Somnolence	3,5	4,2	8,4
Céphalée	0,8	1,8	2,1
Paresthésie	1,0	1,5	2,9
Tremblements	1,0	1,3	0,3
Insomnie	0,3	1,0	0,3
Peau et structures cutanées			
Bouffées de chaleur	1,0	0,6	1,1

* Le terme « sensations » regroupe les effets indésirables suivants : douleur, malaise, sensations de pression, de lourdeur, de constriction, d'oppression, de chaleur, de brûlure, paresthésie, engourdissements, picotements, faiblesse et sensations étranges.

† Données tirées des études 022, 025, 029 et 030.

Tableau 2 — Fréquence ($\geq 1\%$ et plus élevée que dans le groupe placebo) des effets indésirables observés chez des adultes ayant pris une dose unique de benzoate de rizatriptan sous forme de cachets ultra-fondants ou d'un placebo (avant la prise suivante) durant les essais cliniques contrôlés de phase III[†]

Nombre de patients	% de patients		
	Placebo	Cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan	
		5 mg	10 mg
	283	282	302
Symptômes éventuellement d'origine cardiaque			
Sensations dans la poitrine*	0,4	1,4	1,7
Sensations dans le cou, la gorge ou la mâchoire*	0,4	1,4	2,0
Tachycardie	1,1	1,4	0,3
Sensations dans les membres supérieurs*	0,4	0,7	2,0
Palpitations	0,4	0,4	1,0
Organisme entier			
Asthénie ou fatigue	0,4	2,1	3,6
Appareil digestif			
Sécheresse buccale	2,1	6,4	6,0
Nausées	5,7	6,4	7,0
Dyspepsie	0,7	1,1	2,0
Reflux acide	0	1,1	0,7
Augmentation de la salivation	0	0	1,3
Appareil locomoteur			
Sensation de lourdeur localisée	0	0	1,0
Système nerveux			
Étourdissements	3,9	6,4	8,6
Somnolence	2,8	4,3	5,3
Céphalée	0,7	1,8	2,0
Insomnie	0	1,4	0,7
Paresthésie	0,4	1,4	3,0
Hypoesthésie	0	1,4	0,7
Diminution de l'acuité mentale	0	1,1	0,3
Tremblements	0,7	1,1	0
Nervosité	0,4	1,1	0,7
Appareil respiratoire			
Malaise au pharynx	0	1,1	0,7
Peau et structures cutanées			
Sudation	0,7	1,1	1,0

Nombre de patients	% de patients		
	Placebo	Cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan	
		5 mg	10 mg
	283	282	302
Organes sensoriels			
Altération du goût	1,1	1,4	2,3
Vision brouillée	0	0,4	1,3

* Le terme « sensations » regroupe les effets indésirables suivants : douleur, malaise, sensations de pression, de lourdeur, de constriction, d'oppression, de chaleur, de brûlure, paresthésie, engourdissements, picotements, faiblesse et sensations étranges.

† Données tirées des études 039 et 049.

Le benzoate de rizatriptan a été généralement bien toléré. Les effets indésirables ont été habituellement légers et passagers. Pendant les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables n'a pas augmenté, même quand les patients prenaient jusqu'à deux doses dans un délai de 24 heures. La fréquence des effets indésirables n'a pas été influencée par l'âge, le sexe ou l'utilisation de médicaments prophylactiques. On ne disposait pas de données suffisantes pour évaluer l'incidence de la race sur la fréquence des effets indésirables.

Innocuité du traitement de longue durée

Lors des études de prolongation de longue durée menées auprès de 1854 patients, 16 150 crises de migraine ont été traitées par l'administration de comprimés de benzoate de rizatriptan à 5 mg, et 24 043 autres par des comprimés de benzoate de rizatriptan à 10 mg, sur une période allant jusqu'à 1 an. En général, les effets indésirables cliniques observés dans les études de prolongation ont été semblables à ceux qui ont été relevés dans les études à court terme. Toutefois, comme on s'y attendait, la plupart des effets indésirables cliniques étaient environ 3 fois plus fréquents au cours des phases de prolongation en raison de la durée d'observation accrue. Les effets indésirables les plus couramment associés (fréquence d'au moins 1 %) à la prise de benzoate de rizatriptan à 5 mg et à 10 mg pendant une crise ont été, respectivement, les suivants : nausées (3 %, 4 %), étourdissements (2 %, 2 %), somnolence (2 %, 4 %), asthénie ou fatigue (2 %, 2 %), céphalées (1 %, 2 %), vomissements (1 %, < 1 %), douleurs thoraciques (< 1 %, 1 %) et paresthésie (< 1 %, 2 %). Étant donné que les études de prolongation n'étaient pas contrôlées par placebo, le rôle causal du benzoate de rizatriptan ne peut être établi de façon catégorique.

Autres effets indésirables liés à l'administration du rizatriptan

La section suivante décrit la fréquence des effets indésirables signalés moins souvent pendant les essais cliniques. Comme les déclarations font état d'effets survenus pendant les essais sans insu, le rôle causal du traitement ne peut être établi de façon catégorique. De plus, les évaluations quantitatives des fréquences sont de valeur limitée, en raison notamment de la variabilité des déclarations d'effets indésirables et de la terminologie servant à décrire ces effets. La fréquence des effets indésirables a été calculée en divisant le nombre de patients qui ont utilisé les comprimés de benzoate de rizatriptan à 5 mg et à 10 mg pendant les études de phases II et III

(n = 3716) et qui ont rapporté un effet indésirable par le nombre total de patients exposés au benzoate de rizatriptan. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà au tableau précédent, ceux qui sont trop généraux pour avoir une valeur informative et ceux qu'on ne peut lier à l'emploi du médicament de façon certaine. Les effets indésirables sont classés par appareil ou système et énumérés par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : les effets fréquents sont survenus chez au moins 1 patient sur 100, les effets peu fréquents, chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000, et les effets rares, chez moins de 1 patient sur 1000.

Organisme entier

Effets fréquents : sensation de chaleur, douleur thoracique, frissons ou sensation de froid. Effets peu fréquents : sensibilité à la chaleur, œdème du visage, obnubilation, distension abdominale, œdème ou gonflement, malaise. Effets rares : fièvre, troubles orthostatiques, syncope.

Appareil cardiovasculaire

Effets fréquents : palpitations. Effets peu fréquents : tachycardie, extrémités froides, hypertension, arythmie, bradycardie. Effets rares : angine de poitrine, élévation de la tension artérielle.

Appareil digestif

Effets fréquents : diarrhées. Effets peu fréquents : dyspepsie, soif, reflux acide, dysphagie, constipation, flatulence, œdème de la langue. Effets rares : anorexie, augmentation de l'appétit, gastrite, paralysie de la langue, éructation, glossodynie.

Fonction métabolique

Effet peu fréquent : déshydratation.

Appareil locomoteur

Effets peu fréquents : faiblesse musculaire, raideur, myalgie, crampes musculaires, douleur musculosquelettique, arthralgie.

Système nerveux/troubles psychiatriques

Effets fréquents : hypoesthésie, diminution de l'acuité mentale. Effets peu fréquents : nervosité, vertiges, insomnie, anxiété, dépression, euphorie, désorientation, ataxie, dysarthrie, confusion, rêves anormaux, démarche anormale, irritabilité, perte de mémoire, agitation, hyperesthésie, troubles du sommeil, troubles de la parole, migraines, spasmes. Effets rares : dysesthésie, dépersonnalisation, akinésie ou bradykinésie, appréhension, hyperkinésie, hypersomnie, hyporéflexie.

Appareil respiratoire

Effets fréquents : dyspnée, malaise au pharynx. Effets peu fréquents : pharyngite, irritation nasale, congestion nasale, gorge sèche, infection des voies respiratoires supérieures, bâillements,

congestion des voies respiratoires, nez sec, épistaxis, troubles sinusiens. Effets rares : toux, hoquet, enrrouement, rhinorrhée, éternuements, tachypnée, œdème pharyngé.

Organes sensoriels

Effets fréquents : altération du goût. Effets peu fréquents : vision brouillée, acouphène, sécheresse oculaire, brûlure oculaire, douleur oculaire, irritation oculaire, douleur auriculaire, larmoiements. Effets rares : hyperacousie, modification de l'odorat, photophobie, photopsie, démangeaisons oculaires, œdème oculaire.

Peau et structures cutanées

Effets peu fréquents : sudation, prurit, éruption cutanée, urticaire. Effets rares : érythème, acné, photosensibilité.

Appareil génito-urinaire

Effets fréquents : bouffées de chaleur. Effets peu fréquents : pollakiurie, polyurie, troubles menstruels. Effets rares : dysurie.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Enfants (6 à 17 ans)

L'innocuité du benzoate de rizatriptan sous forme de cachets ultra-fondants a été évaluée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo, durant laquelle 462 patients ont reçu le rizatriptan pour traiter une seule crise migraineuse.

Le tableau 3 énumère les effets indésirables rapportés chez les enfants après l'administration d'une dose unique des cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan, indépendamment de la relation avec le médicament (fréquence ≥ 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo).

Tableau 3 — Fréquence ($\geq 1\%$ et supérieure à celle observée avec le placebo) des effets indésirables rapportés chez les enfants âgés de 6 à 17 ans après l'administration d'une dose unique des cachets ultra-fondants de rizatriptan ou du placebo au cours de la phase III des études cliniques contrôlées[†]

	% de patients	
	Placebo	Cachets ultra-fondants de rizatriptan
Nombre de patients	515	462
Troubles gastro-intestinaux Nausées	2,1	2,62
Troubles généraux et au site d'administration Asthénie Fatigue	0 1,7	1,1 2,4
Troubles du système nerveux Somnolence	2,5	2,8

* Les patients du groupe ayant reçu les cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan ont reçu une dose de 5 mg ou de 10 mg.

† Données tirées de l'étude clinique 082.

Autres effets indésirables liés à l'administration de cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan à des enfants

L'innocuité du benzoate de rizatriptan sous forme de cachets ultra-fondants a été évaluée dans le cadre d'une étude d'une durée de 52 semaines menée au su auprès d'un groupe unique de patients, durant laquelle 606 enfants âgés de 12 à 17 ans (dont 432 traités pendant au moins 12 mois) ont été autorisés à traiter jusqu'à 8 crises par mois. Le profil d'innocuité observé lors de cette étude menée au su était semblable à celui obtenu dans le cadre de l'étude clinique contrôlée (voir tableau 3). Dans le cadre de l'étude au su, 151 patients (25 %) ont reçu 2 doses de 10 mg de benzoate de rizatriptan sous forme de cachets ultra-fondants au cours d'une période de 24 heures. Des effets indésirables liés au médicament, y compris un malaise abdominal, de la fatigue et une dyspnée, ont été rapportés chez 3 de ces patients. Ces effets ont été considérés par les investigateurs comme étant d'intensité légère.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été signalés très rarement et, dans la plupart des cas, chez des patients présentant des facteurs de risque coronarien : ischémie ou infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables suivants ont aussi été signalés :

Hypersensibilité : réaction d'hypersensibilité, anaphylaxie/réaction anaphylactoïde, œdème angioneurotique (p. ex. œdème du visage, gonflement de la langue, œdème pharyngé), respiration sifflante, urticaire, éruption cutanée, nécrolyse épidermique toxique.

Système nerveux : syndrome sérotoninergique.

Crises convulsives : On a rapporté de très rares cas de crises convulsives après l'administration de benzoate de rizatriptan chez des patients présentant ou non des facteurs de risque ou des antécédents de crises convulsives (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Appareil locomoteur : douleur faciale.

Organes sensoriels : dysgueusie.

Troubles vasculaires : ischémie vasculaire périphérique.

Troubles gastro-intestinaux : colite ischémique.

Emploi abusif et pharmacodépendance

Bien que l'on n'ait pas formellement évalué le risque d'emploi abusif du benzoate de rizatriptan, aucun cas de consommation abusive, d'épuisement de l'effet, de syndrome de sevrage ou de toxicophilie n'a été observé chez les patients qui recevaient du benzoate de rizatriptan durant les essais cliniques ou leurs volets de prolongation. Aucun cas d'emploi abusif n'a été lié aux agents de la classe des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dérivés de l'ergot de seigle

Des réactions angiospastiques prolongées ont été liées à l'emploi des dérivés de l'ergot de seigle. Comme ces réactions peuvent en théorie être additives, la prise de médicaments contenant de l'ergotamine ou une substance apparentée (tels que la dihydroergotamine et le méthysergide) et de rizatriptan à moins de 24 heures d'intervalle est contre-indiquée (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO)

Le rizatriptan est principalement métabolisé par l'isozyme A de la monoamine oxydase (MAO-A). Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de 12 sujets, l'administration concomitante de benzoate de rizatriptan à 10 mg et d'un inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide à 150 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation moyenne de 119 % et de 41 %, respectivement, de l'aire sous la courbe (ASC) et de la C_{max} du rizatriptan. L'ASC du métabolite actif N-monodesméthyl du rizatriptan a augmenté de plus de 400 %. On

peut s'attendre à ce que l'interaction avec les inhibiteurs non réversibles de la MAO soit encore plus importante. Aucune étude n'a été menée sur les interactions avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. La spécificité des inhibiteurs de la MAO-B diminue à des doses élevées et varie d'un patient à l'autre. Le rizatriptan est donc contre-indiqué chez les patients traités par un inhibiteur de la MAO-A ou de la MAO-B (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Nadolol et métoprolol

Au cours d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses, on a évalué chez 12 sujets en bonne santé les effets de doses multiples de nadolol à 80 mg ou de métoprolol à 100 mg toutes les 12 heures sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée.

Contraceptifs oraux

Dans une étude menée auprès de 18 femmes volontaires en bonne santé recevant un contraceptif oral en concomitance avec du benzoate de rizatriptan (10 à 30 mg/jour) pendant 6 jours, le rizatriptan n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol ni de celles de la noréthindrone.

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁

L'administration concomitante de rizatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ n'a pas été étudiée chez les patients migraineux. Comme les réactions angiospastiques peuvent être additives, l'administration de rizatriptan et d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ à moins de 24 heures d'intervalle est contre-indiquée (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Propranolol

Teva-Rizatriptan ODT doit être administré avec prudence aux patients qui reçoivent du propranolol, étant donné que le comportement pharmacocinétique du rizatriptan est imprévisible lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante. Dans une étude portant sur l'administration concomitante de propranolol (240 mg/jour) et d'une dose unique de rizatriptan (10 mg) à des sujets adultes en bonne santé (n = 11), l'ASC et la C_{max} moyennes du rizatriptan ont augmenté respectivement de 70 % et de 75 % lors de l'administration du propranolol. Chez un des sujets, l'aire sous la courbe a été multipliée par 4, et la C_{max}, par 5. Les caractéristiques démographiques de ce dernier n'étaient pas différentes de celles des autres sujets de l'étude. L'ASC du métabolite actif N-monodesméthyl du rizatriptan n'a pas été modifiée par le propranolol (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Syndrome sérotoninergique associé aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou aux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant être mortels ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients recevant un triptan en association avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Dans une étude pharmacocinétique menée sur la paroxétine et le rizatriptan, la paroxétine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques du rizatriptan.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées. L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet marqué sur la biodisponibilité du rizatriptan mais retarde d'une heure l'atteinte de sa concentration plasmatique maximale. Dans les essais cliniques, le benzoate de rizatriptan a été administré sans égard à l'ingestion d'aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Le benzoate de rizatriptan ne modifie pas les résultats des épreuves de laboratoire cliniques courantes.

Interactions médicament-mode de vie

Les effets du benzoate de rizatriptan sur le mode de vie n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Teva-Rizatriptan ODT (benzoate de rizatriptan) est recommandé uniquement pour le traitement ponctuel des crises migraineuses. Teva-Rizatriptan ODT ne doit pas être utilisé comme traitement prophylactique.

Les études cliniques contrôlées n'ont pas permis d'établir l'efficacité d'une deuxième dose de rizatriptan lorsque le patient ne répond pas à la première dose.

L'innocuité du traitement de plus de quatre céphalées en moyenne en 30 jours n'a pas été établie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose recommandée chez l'adulte est de 5 mg, en une seule prise. La dose maximale recommandée est de 10 mg, en une seule prise. Il a été démontré que la dose de 10 mg peut être plus efficace que la dose de 5 mg (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Essais cliniques). La dose devrait donc être établie au cas par cas, en soupesant les bienfaits et le risque accru d'effets indésirables associés à la dose de 10 mg.

Il n'est pas nécessaire de prendre Teva-Rizatriptan ODT avec un liquide. Les comprimés à dissolution orale sont présentés dans des plaquettes alvéolées de doses unitaires. Il faut aviser les patients qu'ils doivent attendre le moment de la prise du médicament et avoir les mains sèches avant de retirer le comprimé de l'alvéole. Une fois retiré de l'emballage, le comprimé doit être placé sur la langue, où il se dissoudra et sera avalé avec la salive.

Doses additionnelles

Il faut observer un intervalle d'au moins 2 heures entre les doses et ne pas administrer plus de 20 mg au total par période de 24 heures.

Patients recevant du propranolol

La dose recommandée de Teva-Rizatriptan ODT chez ces patients est de 5 mg, en une seule prise. La dose quotidienne maximale ne devrait en aucun cas excéder 10 mg administrés en deux doses espacées d'au moins deux heures (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'aire sous la courbe du rizatriptan chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) a été supérieure d'environ 44 % à celle des patients dont la fonction rénale était normale (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Populations particulières et états pathologiques). Par conséquent, si le traitement par Teva-Rizatriptan ODT est jugé nécessaire chez ces patients, on devrait leur administrer un comprimé de 5 mg. On ne doit pas excéder une dose totale de 10 mg par période de 24 heures. L'administration de doses répétées n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Teva-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C selon la classification de Child-Pugh) en raison du manque de données sur son innocuité chez ces derniers. Les concentrations plasmatiques de rizatriptan ont été environ 30 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Populations particulières et états pathologiques). Par conséquent, si le traitement par Teva-Rizatriptan ODT est jugé nécessaire chez ces patients, on devrait leur administrer un comprimé de 5 mg. On ne doit pas excéder une dose totale de 10 mg par période de 24 heures. L'administration de doses répétées n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients hypertendus

Teva-Rizatriptan ODT ne doit pas être employé en présence d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée. En présence d'hypertension artérielle légère ou modérée et maîtrisée, il faut faire preuve de prudence et administrer la plus faible dose efficace.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec le benzoate de rizatriptan durant les essais cliniques chez les sujets adultes.

Le rizatriptan à 40 mg, administré à plus de 300 patients adultes en une seule dose ou en deux doses espacées de 2 heures, a été généralement bien toléré. Les étourdissements et la somnolence ont été les effets indésirables liés au médicament les plus courants.

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique menée auprès de 12 sujets adultes ayant reçu une dose cumulée de 80 mg de rizatriptan en 4 heures, une syncope et une bradycardie ont été observées chez deux d'entre eux. Un des sujets, une femme de 29 ans, a présenté des vomissements, une bradycardie et des étourdissements 3 heures après la prise de 80 mg de rizatriptan (administrés en 2 heures); un bloc auriculoventriculaire du troisième degré, enrayé par de l'atropine, a été observé 1 heure après l'apparition des autres symptômes. L'autre sujet, un homme de 25 ans, a présenté des étourdissements transitoires, une syncope, de l'incontinence et une pause systolique de 5 secondes (relevée à l'ECG) immédiatement après une ponction veineuse douloureuse. La ponction veineuse a été réalisée 2 heures après la prise de 80 mg de rizatriptan (administrés en 4 heures).

En outre, compte tenu de l'activité pharmacologique du rizatriptan, une hypertension et des symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après un surdosage. La décontamination digestive (p. ex. lavage de l'estomac suivi de la prise de charbon activé) est à considérer lorsqu'on soupçonne un surdosage de Teva-Rizatriptan ODT. La demi-vie d'élimination du rizatriptan est de 2 à 3 heures (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être assurée pendant au moins 12 heures, et ce, même en l'absence de symptômes cliniques.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du rizatriptan. En cas d'intoxication grave, il est recommandé de prodiguer des soins intensifs, notamment d'assurer le dégagement des voies aériennes, une oxygénation et une ventilation adéquates ainsi que la surveillance et le soutien de la fonction cardiovasculaire.

Les effets de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur les concentrations sériques du rizatriptan sont inconnus.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le rizatriptan (benzoate de rizatriptan) est un agoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine_{1B/1D} (5HT_{1B/1D}). Le rizatriptan se lie avec une forte affinité aux récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} humains clonés. Il a une faible affinité pour les autres sous-types de récepteurs 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) et pour les récepteurs 5-HT₇, mais n'exerce aucune activité significative sur les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃, ni sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou benzodiazépines.

D'après les théories actuelles sur l'étiologie des céphalées migraineuses, les symptômes résulteraient d'une vasodilatation crânienne locale et (ou) de la libération de peptides vasoactifs et pro-inflammatoires par les terminaisons nerveuses sensorielles d'un système trigéminé activé. L'action thérapeutique du rizatriptan en présence de migraine est probablement attribuable à ses effets agonistes sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} dans les vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux, qui sont dilatés durant les crises migraineuses, et sur les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau. L'activation de ces récepteurs entraîne la constriction des vaisseaux crâniens, l'inhibition de la libération de neuropeptides et la réduction de la transmission des signaux de la douleur par les voies trigéminées.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, le rizatriptan est complètement absorbé. Sa biodisponibilité absolue moyenne, lorsqu'il est administré sous forme de comprimé, est d'environ 45 %, et sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne est atteinte de 1 à 1,5 heure (t_{max}) environ après la prise. L'absorption et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas semblé être modifiées lorsque le médicament était administré durant une crise migraineuse. L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet marqué sur la biodisponibilité du rizatriptan mais retarde d'une heure l'atteinte de sa concentration plasmatique maximale. Dans les essais cliniques, le benzoate de rizatriptan a été administré sans égard à l'ingestion d'aliments. La demi-vie plasmatique du rizatriptan est d'environ 2 à 3 heures chez les hommes et les femmes.

Lorsqu'un traitement par le rizatriptan (sous forme de benzoate de rizatriptan) a été administré à raison de trois doses de 10 mg toutes les 2 heures pendant 4 jours consécutifs, les concentrations plasmatiques quotidiennes du rizatriptan ont été environ 3 fois plus élevées que celles observées après la prise d'une dose unique de 10 mg. Aucune accumulation de rizatriptan dans le plasma n'a toutefois été constatée au cours de cette période.

La biodisponibilité et la C_{\max} des comprimés de benzoate de rizatriptan et des cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan se sont révélées comparables, mais l'absorption des cachets ultra-fondants est légèrement moins rapide. Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée auprès de sujets adultes, le t_{\max} médian a été de 0,67 heure pour le comprimé à 10 mg et de 1,33 heure pour le cachet ultra-fondant de benzoate de rizatriptan. L'aire sous la courbe (ASC) du rizatriptan est environ 30 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Distribution : Le volume de distribution moyen est d'environ 140 litres chez l'homme et 110 litres chez la femme. Le rizatriptan se lie aux protéines plasmatiques dans une faible mesure (14 %).

Métabolisme : La désamination oxydative sous la médiation de la monoamine oxydase A (MAO-A) est la voie principale de biotransformation du rizatriptan en métabolite acide indole-acétique, inactif au niveau du récepteur de la 5-HT_{1B/1D}. On a observé la formation, à un moindre degré, de N-monodesméthyl-rizatriptan, un métabolite dont l'activité au niveau du récepteur 5-HT_{1B/1D} est semblable à celle de la molécule mère. La concentration plasmatique du N-monodesméthyl-rizatriptan représente environ 14 % de celle de la molécule mère; leur vitesse d'élimination est par ailleurs similaire. D'autres métabolites de moindre importance, tels le composé N-oxyde, le composé hydroxy-6 et son conjugué sulfaté, sont aussi inactifs au niveau des récepteurs 5-HT_{1B/1D}.

Le rizatriptan n'inhibe pas l'action des isoenzymes 3A4/5, 1A2, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P450 présentes dans le foie chez l'humain; le rizatriptan est cependant un inhibiteur compétitif ($K_i = 1\ 400$ nM) de l'isoenzyme 2D6, mais à des concentrations élevées, non pertinentes sur le plan clinique.

Excrétion : À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan marqué au ¹⁴C, 82 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans l'urine et 12 % dans les fèces, et ce, dans les 120 heures suivant la prise du médicament. Après l'administration orale de rizatriptan marqué au ¹⁴C, le rizatriptan représentait environ 17 % de la radioactivité plasmatique circulante. Environ 14 % de la dose de rizatriptan administrée par voie orale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et 51 %, sous forme d'acide indole-acétique, ce qui indique que le métabolisme de premier passage est important.

Tableau 4 — Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de rizatriptan chez la femme (n = 12)

	Moyenne arithmétique (± É.T.)			
	Benzoate de rizatriptan			
	Comprimés à 5 mg	Cachets ultra-fondants à 5 mg	Comprimés à 10 mg	Cachets ultra-fondants à 10 mg
ASC _(0-∞) (ng·h/mL) ^a	34,5 ± 13,0	33,2 ± 9,8	73,9 ± 23,4	75,9 ± 24,7
C _{max} (ng/mL) ^a	10,4 ± 3,9	11,1 ± 4,7	21,3 ± 6,9	20,3 ± 7,9
T _{max} (h)	1,0 ± 0,6	1,6 ± 0,8*	1,5 ± 0,8	2,5 ± 1,4*
t _{1/2} (h) ^b	1,7	1,6	1,7	1,7
Clairance plasmatique (mL/min) ^c	1050,5 ± 224,5	1121,2 ± 241,6	1081,6 ± 239,4	1099,3 ± 251,7

^a Valeur corrigée pour le contenu mesuré.

^b Moyenne harmonique.

^c Clairance plasmatique d'une dose I.V. de rizatriptan de 1 mg marquée au moyen d'un élément lourd et stable et administrée conjointement avec la dose orale.

*P < 0,05 vs comprimés.

É.T. = écart type.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'ASC_{0-∞} et la C_{max} moyennes d'une dose orale de 10 mg de rizatriptan (sous forme de benzoate de rizatriptan) ont été plus élevées d'environ 12 % et 19 %, respectivement, chez les adolescents (n = 12) par rapport aux valeurs historiques chez les adultes.

Une étude pharmacocinétique portant sur le rizatriptan a été menée auprès d'enfants migraineux âgés de 6 à 17 ans. L'exposition au médicament après l'administration d'une dose unique de cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan à 5 mg chez les enfants de 20 à 39 kg (44 à 87 lb) ou de cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan à 10 mg chez les enfants de 40 kg (88 lb) ou plus était semblable à celle observée après l'administration d'une dose unique de cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan à 10 mg chez les adultes.

L'innocuité et l'efficacité de benzoate de rizatriptan n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Populations particulières et états pathologiques).

Dans une étude contrôlée par placebo et à répartition aléatoire menée précédemment auprès de

291 adolescents migraineux âgés de 12 à 17 ans, l'efficacité des comprimés de benzoate de rizatriptan à 5 mg (administrés sans égard au poids corporel) n'était pas différente à celle du placebo.

L'efficacité des cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan chez les enfants (âgés de 12 à 17 ans) a été évaluée dans le cadre d'une autre étude multicentrique, contrôlée par placebo, menée à double insu, en mode parallèle et avec répartition aléatoire (n = 570). Les patients de 20 kg à moins de 40 kg ont reçu 5 mg de rizatriptan et ceux de 40 kg ou plus ont reçu 10 mg de rizatriptan, conformément à un schéma posologique ajusté en fonction du poids. Dans cette étude, une différence de 9 % a été observée entre le traitement actif et le placebo pour ce qui est du principal paramètre d'efficacité, soit la disparition de la douleur (passage d'une douleur d'intensité modérée ou importante à une absence de douleur) 2 heures après le traitement (31 % chez les sujets recevant le rizatriptan et 22 % chez ceux recevant le placebo [p = 0,025]). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le paramètre secondaire, soit le soulagement de la douleur (passage d'une douleur d'intensité modérée ou importante à une douleur d'intensité légère ou une absence de douleur). L'absence de réponse à l'égard de l'acétaminophène et des AINS n'a pu être établie de manière prospective dans cette population.

Personnes âgées : La pharmacocinétique du rizatriptan chez les personnes âgées non migraineuses et en bonne santé (65-77 ans) était semblable à celle observée chez les sujets jeunes non migraineux (18-45 ans).

Sexe : L'ASC_{0-∞} et la C_{max} moyennes du rizatriptan administré à raison de 10 mg par voie orale ont été plus élevées chez les femmes que chez les hommes (d'environ 30 % et 11 %, respectivement), tandis que le t_{max} était comparable.

Race : Les données pharmacocinétiques n'ont révélé aucune différence significative entre les sujets afro-américains et ceux de race blanche. L'influence de la race sur la pharmacocinétique du rizatriptan n'a pas été évaluée de façon systématique.

Insuffisance hépatique : Par suite de l'administration de rizatriptan par voie orale à des patients présentant une insuffisance hépatique secondaire à une cirrhose alcoolique légère ou modérée, les concentrations plasmatiques du médicament se sont révélées similaires chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et les sujets témoins en bonne santé. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient plus élevées d'environ 30 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Comme on ne dispose d'aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C selon la classification de Child-Pugh), le benzoate de rizatriptan est contre-indiqué chez ces derniers (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Insuffisance rénale : L'ASC_{0-∞} du rizatriptan ne différait pas significativement chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 10 à 60 mL/min/1,73 m²) et les sujets

en bonne santé. L'ASC du rizatriptan était cependant plus élevée (d'environ 44 %) chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine < 2 mL/min/1,73 m²) que chez les patients dont la fonction rénale était normale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés Teva-Rizatriptan ODT doivent être conservés à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 25 °C, **à l'abri de l'humidité**.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé renferme 5 mg ou 10 mg de rizatriptan (soit 7,265 mg et 14,53 mg de benzoate de rizatriptan, respectivement) et les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, amidon de maïs, aspartame, bicarbonate de soude, crospovidone, dioxyde de silice, lactose monohydraté, saveur artificielle d'orange, saveur de menthe poivrée, silicate de calcium et stéarate de magnésium.

Teva-Rizatriptan ODT à 5 mg : comprimés ronds blancs ou blanc cassé non sécables portant l'inscription « R102 » d'un côté et « rph » de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

Teva-Rizatriptan ODT à 10 mg : comprimés ronds blancs ou blanc cassé non sécables portant l'inscription « R101 » d'un côté et « rph » de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

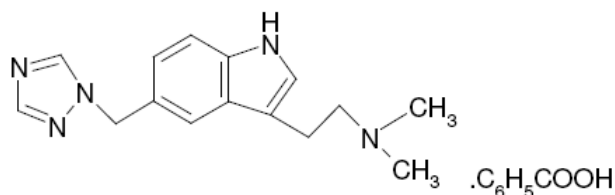
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	benzoate de rizatriptan
Dénomination systématique :	monobenzoate de <i>N,N</i> -diméthyl-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1 <i>H</i> -indole-3-éthanamine
Formule moléculaire :	$C_{15}H_{19}N_5 \cdot C_7H_6O_2$
Masse moléculaire :	Le poids moléculaire du benzoate de sodium est de 391,47 et celui de la base libre, de 269,4.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Le benzoate de rizatriptan est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, soluble dans le méthanol et l'eau, légèrement soluble dans le chloroforme et l'acétone, et insoluble dans le chlorure de méthylène et l'hexane.
-------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude croisée bilatérale à répartition aléatoire a comparé la biodisponibilité d'une dose unique de 10 mg de Teva-Rizatriptan ODT (comprimé dosé à 10 mg) et de Maxalt RPD[®] (cachet ultra-fondant dosé à 10 mg) (Merck Canada Inc.) chez 30 adultes volontaires en bonne santé soumis à un jeûne. Les résultats indiquent que les comprimés Teva-Rizatriptan ODT à 10 mg et les cachets ultra-fondants Maxalt RPD[®] à 10 mg sont bioéquivalents. Un résumé de ces résultats est présenté dans le tableau 4.

Tableau 5 — Bioéquivalence de Teva-Rizatriptan ODT et de Maxalt RPD® (10 mg)

Rizatriptan (1 × 10 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique (moindres carrés) Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Comprimés Teva- RIZATRIPTAN ODT* à 10 mg	Cachets Maxalt RPD®† à 10 mg	Rapport des moyennes géométriques par la méthode des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg•h/mL)	70551,20 72878,55 (29,02)	69275,40 71503,09 (28,36)	101,84	98,64 - 105,14
ASC _∞ (pg•h/mL)	71977,23 74314,44 (28,84)	70667,45 72924,41 (28,32)	101,85	98,70 - 105,11
C _{max} (ng/mL)	18068,65 18912,32 (34,23)	18777,52 19619,71 (32,37)	96,22	89,96 - 102,92
t _{max} [§] (h)	1,88 (0,167 - 5,00)	1,88 (0,333 - 5,00)		
t _{1/2} ^ε (h)	1,87 (12,95)	1,91 (11,99)		

* Comprimés Teva-RIZATRIPTAN ODT à dissolution orale de 10 mg fabriqués par Teva Canada Limitée (Canada).

† Cachets ultra-fondants Maxalt RPD® à 10 mg fabriqués par Merck Frosst Canada et achetés au Canada.

§ Médiane (min.-max.) seulement.

ε Moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Résultats des études chez les adultes

Cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan à dissolution orale

Deux essais multicentriques avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo ont démontré l'efficacité des cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan dans le traitement ponctuel des crises migraineuses. Dans l'une des études (n = 311), le taux de soulagement des céphalées, mesuré 2 heures après la prise du médicament chez les patients ayant reçu du benzoate de rizatriptan en cachets ultra-fondants à 5 mg ou à 10 mg, a été d'environ 66 %, comparativement à 47 % dans le groupe placebo. Dans une étude de plus grande envergure (n = 547), le taux de soulagement des céphalées, mesuré 2 heures après la prise du médicament, a été de 59 % chez les patients ayant reçu du benzoate de rizatriptan en cachets ultra-fondants de 5 mg et de 74 % chez ceux ayant reçu les comprimés à 10 mg, comparativement à 28 % dans le groupe placebo. Le soulagement de la céphalée a été statistiquement significatif à peine 30 minutes après l'administration du cachet ultra-fondant de 10 mg. En outre, la dose de 10 mg était plus efficace que la dose de 5 mg après 2 heures. Les cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan à dissolution orale ont aussi permis de soulager l'incapacité fonctionnelle, les nausées, la photophobie et la phonophobie qui accompagnaient les crises migraineuses.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique

In vitro

Dans des bioessais sur la fixation d'un ligand radioactif et sur la pharmacologie fonctionnelle, on a démontré que le rizatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} (CI₅₀ de 11 nM) et 5-HT_{1D} (CI₅₀ de 41 nM) humains et qu'il exerce une activité de 20 à 40 fois moins élevée sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

Le rizatriptan n'exerce aucune activité significative sur les sous-types de récepteur 5-HT₂ ou 5-HT₃ ni sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou benzodiazépines.

Le rizatriptan a causé la constriction de segments isolés d'artère cérébrale humaine (ménagée moyenne) (CE₅₀ de 0,09 µM); cependant, il a eu un effet constricteur significativement moins important sur des segments isolés d'artère coronaire humaine (CE₅₀ de 1,0 µM), la réponse maximale étant 5,6 fois moins élevée.

Le principal métabolite du rizatriptan, un dérivé acide indole-acétique, n'a exercé aucune activité sur les récepteurs 5-HT humains. Le N-monodesméthyl du rizatriptan, un métabolite de moindre importance, a quant à lui exercé une activité sur les récepteurs 5-HT_{1B} (CI₅₀ de 19 nM) et 5-HT_{1D} (CI₅₀ de 9 nM) humains. La 6-hydroxytryptamine, un autre métabolite du rizatriptan que l'on ne retrouve qu'à de faibles concentrations chez l'humain, présentait une affinité pour les récepteurs α-adrénergiques 2a (CI₅₀ de 600 nM) et α-adrénergiques 2c (CI₅₀ de 140 nM).

In vivo

Le rizatriptan a causé une vasoconstriction reliée à la dose dans le lit vasculaire carotidien chez des chiens anesthésiés (DE₅₀ de 54 mcg/kg par voie I.V.; concentration plasmatique de 16 ng/mL) et a démontré une affinité pour le système vasculaire crânien, les effets sur l'artère coronaire n'ayant été observés qu'à de fortes concentrations plasmatiques (> 137 ng/mL). Chez les furets, le rizatriptan a produit une vasoconstriction de la carotide (DE₅₀ de 20 mcg/kg par voie I.V.) et on n'a observé aucun signe de tachyphylaxie après l'administration séquentielle de trois doses de 15 mcg/kg par voie intraveineuse.

Le rizatriptan a entraîné une inhibition proportionnelle à la dose de l'extravasation durale des protéines plasmatiques, de la vasodilatation durale et de la transmission trigémينية centrale des signaux de la douleur lors de la stimulation électrique du ganglion trigémينية ou de la dure-mère chez des rats anesthésiés.

Le rizatriptan (1,0 mg/kg par voie orale; concentration plasmatique de 317 ng/mL) n'a exercé aucun effet cardiovasculaire chez les chiens conscients, mais à des doses plus élevées (5 mg/kg

par voie orale; concentration plasmatique de 1642 ng/mL), il a entraîné une augmentation de la tension artérielle (~ 40 mmHg) et de la fréquence cardiaque (~ 80 battements/minute) ainsi qu'une activation comportementale qui ont persisté pendant au moins 120 minutes.

Une augmentation de 12 % de la tension artérielle moyenne (mmHg) et une réduction de 16 % de la fréquence cardiaque (battements/minute) ont été observées avec le rizatriptan, ainsi qu'un allongement de l'intervalle PR (90-103 ms) chez des chiens anesthésiés. Aucun effet sur l'intervalle QT n'a été observé.

Le rizatriptan a permis de prévenir une hausse de la tension artérielle après stimulation des nerfs vasculaires sympathiques pré-ganglionnaires chez des rats décérébrés et des cobayes.

Le rizatriptan a entraîné une augmentation du débit urinaire (0,46 à 0,83 mL/min) et de l'excrétion de sodium (56-110 µEq/min) et de potassium (28-40 µEq/min) chez des chiens conscients. Le débit de filtration glomérulaire moyen et le débit plasmatique rénal efficace moyen sont demeurés inchangés.

Le rizatriptan a provoqué une activation comportementale et une mydriase à des doses orales supérieures à 2 mg/kg.

Chez des singes rhésus conscients, le rizatriptan a provoqué une activation comportementale et des vomissements à des concentrations plasmatiques de 260 ng/mL. Chez des singes-écureuils, le rizatriptan (7 mg/kg par voie sous-cutanée) a causé une légère hypothermie et des vomissements à des concentrations plasmatiques élevées de 1546 ng/mL.

Pharmacocinétique chez l'animal

Les solutions orales de rizatriptan ont été rapidement et largement absorbées par les rats et les chiens. Le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale était de 71 minutes chez les rats et de 26 minutes chez les chiens. L'absorption, mesurée d'après la radioactivité urinaire totale (médicament et métabolites) après l'administration de doses orales ou intraveineuses, était de 78 % chez les rats et pratiquement complète chez les chiens. La biodisponibilité du rizatriptan après administration orale, estimée en comparant l'ASC_{0-∞} plasmatique du rizatriptan après l'administration de doses orales et intraveineuses, était de 64 % et de 47 %, respectivement, chez les rats et les chiens. Cet écart apparent entre l'absorption et la biodisponibilité du rizatriptan s'explique par le métabolisme de premier passage modéré du médicament.

La pharmacocinétique du rizatriptan était généralement similaire chez les rats et les chiens. Les concentrations plasmatiques du rizatriptan ont diminué de façon biexponentielle, la demi-vie terminale étant de 65 minutes chez les rats et de 72 minutes chez les chiens. Une clairance plasmatique rapide a été observée chez les rats (71 mL/min/kg) et les chiens (46 mL/min/kg). Le

volume de distribution à l'état d'équilibre était de 4,3 L/kg chez les rats et de 3,2 L/kg chez les chiens. On a observé une hausse, non pas proportionnelle, mais légèrement plus élevée, de l'exposition générale au rizatriptan avec l'augmentation des doses orales chez les rats (3 et 10 mg/kg) et les chiens (1, 2 et 5 mg/kg).

Chez le rat, après l'administration orale ou intraveineuse d'une dose unique de 3 mg/kg de rizatriptan marqué au ¹⁴C, la radioactivité a été largement distribuée dans l'organisme. De façon générale, le profil de distribution était similaire, peu importe le mode d'administration. Les tissus où l'on retrouvait les pourcentages de radioactivité les plus élevés étaient le foie, les reins, l'intestin grêle et l'estomac, alors que le cerveau n'en contenait que des traces. Après 24 heures, les concentrations tissulaires des équivalents du rizatriptan avaient diminué jusqu'à l'état de trace, sauf dans les organes participant à son élimination (c.-à-d., le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal). Sur une période de 24 heures, 85 % et 96 % des doses intraveineuses et orales, respectivement, étaient récupérées dans le contenu gastro-intestinal et les fèces.

Des études de toxicocinétique ont démontré un transfert élevé du rizatriptan dans le placenta des rates et des lapines gravides, ainsi que dans le lait des rates (*voir TOXICOLOGIE, Reproduction*).

La liaison du rizatriptan aux protéines plasmatiques était faible chez la souris, le rat, le lapin, le chien et l'humain et indépendante des concentrations entre 50 et 5000 ng/mL. La fraction libre du médicament était de 81 % chez la souris, de 82 % chez le rat, de 73 % chez le lapin, de 88 % chez le chien et de 86 % chez l'humain.

Les voies métaboliques du rizatriptan chez les animaux de laboratoire (rats, souris, lapins et chiens) et chez les humains étaient comparables et consistaient en une désamination oxydative, une hydroxylation aromatique suivie d'une sulfatation, une N-oxydation et une N-déméthylation.

De façon générale, on n'a observé aucune différence majeure dans le métabolisme qualitatif du rizatriptan chez les rongeurs et les hommes en ce qui concerne la fréquence des doses (doses orales uniques ou multiples), la teneur (doses toxicologiques ou pertinentes sur le plan thérapeutique) ou le sexe. Cependant, le degré de métabolisme variait en fonction de l'espèce. Le rizatriptan et ses métabolites étaient principalement éliminés par excrétion rénale, bien que l'excrétion biliaire ait également contribué à leur élimination chez les rats. Le rizatriptan a subi une biotransformation beaucoup plus importante chez le chien et l'humain, comparativement à deux espèces de rongeurs, moins de 15 % de la dose orale ayant été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. Le dérivé acide indole-acétique du rizatriptan était le principal métabolite retrouvé chez toutes les espèces étudiées, bien que l'analogue N-oxyde ait également été un métabolite important chez les rats et les chiens.

Chez les rats, les voies urinaires et biliaires ont participé à l'élimination du rizatriptan et de ses métabolites, alors que chez les chiens et les humains, l'excrétion rénale constituait la principale

voie d'élimination. Ainsi, chez les rats, 58 % d'une dose intraveineuse de rizatriptan était excrétée dans l'urine et 23 %, dans les fèces, alors qu'une dose orale se retrouvait à parts égales dans l'urine (45 %) et dans les fèces (42 %). Le rizatriptan représentait environ la moitié (dose intraveineuse) et le tiers (dose orale) de la radioactivité excrétée dans l'urine, le reste étant attribué aux différents métabolites. Chez les chiens, 75 % des doses orales et intraveineuses étaient excrétées dans l'urine et 12 à 13 %, dans les fèces. La radioactivité urinaire, peu importe la voie d'administration, était en grande partie composée de métabolites, le rizatriptan sous forme inchangée représentant environ 7 % (doses orales) et 21 % (doses intraveineuses).

Pharmacodynamie chez l'humain

On a observé une faible élévation de la tension artérielle (d'environ 2 ou 3 mmHg) chez des hommes et des femmes en bonne santé qui avaient reçu le benzoate de rizatriptan en dose maximale (trois doses de 10 mg à intervalle de 2 heures). Cette hausse légère et passagère de la tension artérielle n'était pas significative sur le plan clinique. Dans des études cliniques contrôlées, aucun effet constant sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque n'a été observé lors de la surveillance à long terme des patients migraineux.

Dans une étude réalisée chez des hommes en santé, l'administration de benzoate de rizatriptan en comprimés à 10 mg a entraîné une vasoconstriction périphérique légère et passagère (mesurée par une augmentation de 5,1 mmHg de l'indice de pression systolique orteil/bras).

L'administration intraveineuse d'ergotamine (0,25 mg) a pour sa part entraîné une augmentation de 14,6 mmHg de l'indice de pression systolique orteil/bras. Lorsque l'ergotamine et le rizatriptan ont été administrés conjointement, la hausse de l'indice de pression systolique orteil/bras a été comparable à celle observée avec l'ergotamine administrée seule.

Aucun effet sur les paramètres électrocardiographiques évalués n'a été observé après l'administration de deux doses de benzoate de rizatriptan à 10 mg à intervalle de 2 heures chez 157 patients (âgés de 18 à 72 ans) pendant une crise migraineuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ du rizatriptan administré par voie orale chez les souris et les rats était, respectivement, d'environ 700 mg/kg et 2227 mg/kg. La DL₅₀ du rizatriptan administré par voie intraveineuse chez les souris et les rats était, respectivement, d'environ 89 mg/kg et 141 mg/kg.

Toxicité chronique

La toxicité du rizatriptan a été évaluée dans une série d'études portant sur des doses répétées administrées par voie orale pendant une période allant jusqu'à 1 an chez des chiens et des rats, et jusqu'à 14 semaines chez des souris. Aucune donnée issue de ces études ne permet de conclure que l'administration de benzoate de rizatriptan aux doses thérapeutiques recommandées devrait être évitée chez l'humain.

Carcinogénèse

L'effet carcinogène du rizatriptan administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg/jour (625 fois la dose de 10 mg ou de 0,2 mg/kg recommandée chez l'humain) a été évalué dans le cadre d'une étude de 106 semaines chez le rat et de 100 semaines chez la souris. Ces doses correspondent, chez le rat et la souris, à des valeurs d'exposition (aire sous la courbe) jusqu'à 600 et 400 fois supérieures, respectivement, à l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 10 mg (0,2 mg/kg). Chez le rat et la souris, aucun signe de cancérogénicité n'a été observé avec l'augmentation des doses de rizatriptan.

Mutagenèse

On n'a observé aucun effet génotoxique, mutagène, ou clastogène du rizatriptan, avec ou sans activation métabolique, au cours des études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* suivantes : épreuves de mutagenèse microbienne, recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*, épreuves de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79 *in vitro*, épreuves par élution alcaline *in vitro* sur des hépatocytes de rats et recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse de souris.

Reproduction

On n'a observé aucun effet sur la fécondité et la capacité reproductrice, ni aucune toxicité ou malformation fœtale (à l'exception d'une légère diminution du poids corporel lors de l'administration de doses élevées) chez les rats femelles et mâles qui avaient reçu par voie orale des doses de rizatriptan pouvant atteindre, respectivement, 100 et 250 mg/kg/jour (500 et 1250 fois la dose de 10 mg ou 0,2 mg/kg recommandée chez l'humain). En outre, aucun effet indésirable sur les paramètres de la reproduction n'a été constaté au début et à la fin de la gestation, ni pendant la lactation. Par rapport à l'aire sous la courbe des concentrations du médicament chez la mère, ces doses correspondent à des valeurs d'exposition au moins 900 fois supérieures à l'exposition générale chez l'humain traité par des doses de 10 mg (0,2 mg/kg). On a observé un transfert placentaire élevé, comme en témoignent les concentrations plasmatiques chez le fœtus du rat qui correspondaient à environ 20 % à 40 % des concentrations plasmatiques chez la mère. Le transfert dans le lait a également été élevé, donnant lieu à des concentrations dans le lait maternel équivalant à au moins 5 fois les concentrations plasmatiques observées chez la mère. Bien qu'une exposition importante de la mère, du fœtus et du nouveau-né ait été constatée dans ces études, on n'a observé aucun effet indésirable lié au médicament sur la survie, le développement, le comportement, la capacité reproductrice et les paramètres histologiques testiculaires de la génération F1. On n'a pas observé non plus d'effets dans la génération F2.

Aucun effet indésirable sur le développement ni aucune toxicité ou malformation fœtale (à l'exception d'une légère diminution du poids corporel lors de l'administration de doses élevées) n'a été observé chez les lapines gravides qui avaient reçu par voie orale des doses de rizatriptan pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (250 fois la dose de 10 mg ou 0,2 mg/kg recommandée chez l'humain). Par rapport à l'aire sous la courbe des concentrations du médicament chez la mère,

ces doses correspondent à des valeurs d'exposition 475 fois supérieures à l'exposition générale chez l'humain traité par des doses de 10 mg (0,2 mg/kg). On a observé un transfert placentaire élevé, comme en témoignent les concentrations tissulaires chez le fœtus du lapin qui correspondaient à environ 42 % à 49 % des concentrations plasmatiques chez la mère.

Développement

On n'a observé aucun effet indésirable sur le développement fœtal des rats et des lapins exposés, au début et à la fin de la gestation, à des doses dépassant largement la dose thérapeutique de rizatriptan recommandée chez l'humain. Les concentrations plasmatiques et tissulaires ont révélé un transfert placentaire important du rizatriptan.

RÉFÉRENCES

1. Goldberg MR, Lowry RC, Musson DG, Birk KL, Fisher A, DePuy ME, Shadle CR. Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between rizatriptan and paroxetine. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:192-9.
2. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, Zhang Y, Assaid C, Mozley LH, Strickler N, Bachman R, Mahoney E, Lines C and Hewitt DJ. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design.
3. Longmore J, Boulanger CM, Desta B, Hill RG, Schofield WN, Taylor AA. 5-HT_{1D} receptor agonists and human coronary artery reactivity *in vitro*: crossover comparisons of 5-HT and sumatriptan with rizatriptan and L-741,519. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42:431-41.
4. Longmore J, Razzaque Z, Shaw D, Davenport AP, Maguire J, Pickard JD, Schofield WN, Hill RG. Comparison of the vasoconstrictor effects of rizatriptan and sumatriptan in human isolated cranial arteries: immunohistological demonstration of the involvement of 5-HT_{1B} receptors. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:577–582.
5. Visser HW, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs. sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch of Neurol* 1996; 53:1132-7.
6. Monographies de Maxalt[®] et de Maxalt[®] RPD, Merck Canada Inc., n^o de contrôle : 182185. Date de révision : 9 avril 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Teva-Rizatriptan ODT comprimés à dissolution orale de benzoate de rizatriptan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Teva-Rizatriptan ODT et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Teva-Rizatriptan ODT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce document attentivement avant de commencer à prendre Teva-Rizatriptan ODT. Vous y trouverez un résumé de l'information concernant ce médicament. Ne le jetez pas. Conservez-le jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre ce médicament. Ce dépliant ne contient pas toute l'information concernant Teva-Rizatriptan ODT. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médicament s'appelle Teva-Rizatriptan ODT. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance de votre médecin. La décision d'utiliser Teva-Rizatriptan ODT devrait être prise conjointement avec votre médecin, en tenant compte de vos préférences personnelles et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (p. ex. haute pression, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, lourds antécédents familiaux de maladie cardiaque, femme ménopausée ou homme de plus de 40 ans), vous devez le dire à votre médecin. Ce dernier doit vérifier si vous êtes ou non exposé à un risque de maladie cardiaque afin d'établir si Teva-Rizatriptan ODT vous convient.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Teva-Rizatriptan ODT est un produit destiné à soulager la migraine et les symptômes qui l'accompagnent chez les adultes. **Vous ne devez pas prendre Teva-Rizatriptan ODT de façon continue pour prévenir vos crises de migraine ou en réduire la fréquence. Ne prenez Teva-Rizatriptan ODT que pour traiter une véritable migraine.**

Les effets de ce médicament :

On pense que la migraine est causée par la dilatation des vaisseaux sanguins du cerveau. Teva-Rizatriptan ODT rétrécit ces vaisseaux et soulage la douleur et les autres symptômes liés à la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce

médicament :

Vous ne devez pas prendre Teva-Rizatriptan ODT si :

- vous êtes allergique à un des ingrédients de ce médicament (voir la section **Les ingrédients non médicinaux sont :**);
- votre pression sanguine est très élevée ou mal maîtrisée;
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur ou avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- vous êtes atteint d'une grave maladie du foie;
- vous avez subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles des vaisseaux sanguins, y compris l'ischémie intestinale;
- vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), tels que le moclobémide, la phénelzine, la tranlycypromine ou la pargyline, ou vous avez pris un inhibiteur de la MAO depuis moins de 2 semaines.

Ne prenez pas Teva-Rizatriptan ODT pour soulager un autre type de douleur que le mal de tête lié à la migraine.

Ne prenez pas Teva-Rizatriptan ODT si vous avez pris au cours des 24 dernières heures un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁, tel que le sumatriptan (Imitrex), le naratriptan (Amerge) ou le zolmitriptan (Zomig), ou un dérivé de l'ergot, tel que l'ergotamine, la dihydroergotamine ou le méthysergide. Veuillez également consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

L'ingrédient médicinal est :

Le rizatriptan, sous forme de benzoate de rizatriptan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide citrique monohydraté, amidon de maïs, aspartame, bicarbonate de sodium, crospovidone, dioxyde de silicium, lactose monohydraté, saveur artificielle d'orange, saveur de menthe poivrée, silicate de calcium et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Teva-Rizatriptan ODT est offert en comprimés à dissolution orale ronds de couleur blanche ou blanc cassé, dosés à 5 mg ou à 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous répondez OUI ou que vous ne connaissez pas la réponse à l'une des questions suivantes, veuillez en parler avec votre médecin avant de prendre Teva-Rizatriptan ODT.

- Êtes-vous enceinte? Pensez-vous que vous pourriez l'être? Essayez-vous de le devenir? Utilisez-vous une méthode de contraception qui n'est pas très fiable? Allaitez-vous?
- **Avez-vous déjà ressenti de la douleur ou une sensation de pression dans la poitrine (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au bras) ou de l'essoufflement, ou eu des battements cardiaques rapides ou irréguliers? Souffrez-vous d'angine de poitrine?**

- Avez-vous déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins? Avez-vous déjà fait une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral?
- **Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque, tels que haute pression, taux de cholestérol élevé, tabagisme, obésité, diabète ou lourds antécédents familiaux de maladie cardiaque? Êtes-vous une femme ménopausée ou un homme âgé de plus de 40 ans?**
- Avez-vous déjà été obligé de cesser de prendre ce produit ou tout autre médicament à cause d'une allergie ou pour une autre raison?
- Pour soigner vos migraines, prenez-vous un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ tel qu'Imitrex (succinate de sumatriptan/sumatriptan), Amerge (chlorhydrate de naratriptan/naratriptan) ou Zomig (zolmitriptan), ou un médicament à base d'ergotamine, de dihydroergotamine ou de méthysergide?
- Prenez-vous un médicament contre la dépression, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que la sertraline, l'oxalate d'escitalopram ou la fluoxétine, un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine ou la duloxétine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO)?
- Avez-vous déjà eu des engourdissements d'un côté du corps quand vous aviez mal à la tête?
- Avez-vous déjà fait de l'épilepsie ou eu des crises convulsives?
- Avez-vous déjà eu une maladie du foie ou des reins?
- Le mal de tête que vous avez actuellement est-il différent de vos migraines habituelles?
- Avez-vous plus de 65 ans?

Patients atteints de phénylcétonurie :

Il est important que vous sachiez que ce produit renferme de la phénylalanine (un composant de l'aspartame). Chaque comprimé de 5 mg renferme 1,44 mg d'aspartame, et chaque comprimé de 10 mg, 2,88 mg d'aspartame.

Utilisation continue de Teva-Rizatriptan ODT :

Une utilisation excessive de Teva-Rizatriptan ODT pourrait entraîner des maux de tête chroniques ou une augmentation marquée de la fréquence des crises migraineuses. Si c'est votre cas, communiquez avec votre médecin; il se peut que vous ayez à cesser de prendre Teva-Rizatriptan ODT.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain de pouvoir prendre Teva-Rizatriptan ODT.

Utilisation de Teva-Rizatriptan ODT pendant la grossesse :

Ne prenez pas Teva-Rizatriptan ODT si vous êtes enceinte ou pensez l'être, si vous essayez de le devenir ou que votre méthode contraceptive est peu fiable, à moins d'en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous prenez d'autres médicaments contre la migraine, consultez votre médecin avant de commencer à prendre Teva-Rizatriptan ODT. Vous devez également l'informer des autres médicaments que vous prenez, qu'ils soient délivrés sur ordonnance ou en vente libre.

Vous ne devez pas prendre Teva-Rizatriptan ODT si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), tels que le moclobémide, la phénelzine, la tranlycypromine ou la pargyline, ou si vous avez pris un inhibiteur de la MAO depuis moins de 2 semaines.

Demandez des instructions à votre médecin sur la façon de prendre Teva-Rizatriptan ODT si vous prenez des médicaments contre la dépression comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que la sertraline, l'oxalate d'escitalopram ou la fluoxétine, ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), tel que la venlafaxine ou la duloxétine. Une réaction pouvant être fatale, connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, peut se produire lorsque certains médicaments appelés triptans, comme Teva-Rizatriptan ODT, sont pris en même temps que d'autres médicaments appelés ISRS ou IRSN utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur. Les signes et les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants : agitation, diarrhée, hallucinations, coma, perte de la coordination, nausées, augmentation des battements cardiaques, vomissement, hausse de la température corporelle, fluctuations de la tension artérielle et exagération des réflexes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

N'OUBLIEZ PAS que ce médicament vous a été prescrit pour votre USAGE PERSONNEL. Seul le médecin peut établir qui peut prendre ce médicament sans danger. Ne donnez jamais ce médicament à quelqu'un d'autre, car il pourrait être nocif pour cette personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous.

Dose habituelle :

Chez l'adulte, la dose habituellement recommandée par le médecin est de 5 mg ou de 10 mg. Idéalement, il faut prendre cette dose dès que la migraine apparaît, mais on peut aussi la prendre n'importe quand pendant la crise de migraine.

Conservez le comprimé à dissolution orale dans son emballage jusqu'à ce que vous soyez prêt à le prendre. Assurez-vous d'avoir les mains sèches lorsque vous le retirez de son alvéole et placez-le sur la langue. Le comprimé se dissoudra rapidement et sera avalé avec la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé avec un liquide.

Vous pouvez prendre une deuxième dose si le mal de tête revient. Cependant, vous devez attendre 2 heures après avoir pris la première dose. Ne prenez pas plus de 20 mg par période de 24 heures.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Toutefois, si vous n'avez pas répondu à la première dose, consultez votre médecin avant de prendre une deuxième dose.

Surdosage :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Bien que la vaste majorité des personnes qui prennent Teva-Rizatriptan ODT n'ait eu aucun problème important, vous devez savoir que les effets secondaires suivants peuvent se produire :

Effets secondaires fréquents

- **Sensations de douleur, de pression ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire ou les bras. Si cela vous arrive, veuillez en discuter avec votre médecin avant de reprendre Teva-Rizatriptan ODT. Si la douleur dans la poitrine est intense (semblable à une crise d'angine) ou si elle persiste, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.**
- Fourmillements, sensation de chaleur, de lourdeur ou de pression, étourdissements, fatigue ou malaise. Avisez votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes.
- Somnolence. Évitez de conduire ou de faire fonctionner une machine jusqu'à ce que la somnolence se soit dissipée.
- Battements de cœur rapides ou irréguliers. Si cela vous arrive, arrêtez de prendre le médicament, puis discutez-en avec votre médecin avant de reprendre Teva-Rizatriptan ODT.

Effets secondaires peu fréquents

- Apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un côté du corps (commençant souvent dans un bras). Si cet effet se produit, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Douleurs musculaires. Si cet effet se produit, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires rares

- Essoufflement; respiration sifflante; battements de cœur perceptibles (palpitations); enflure des paupières, du visage, de la langue ou des lèvres; éruption cutanée; bosses sous la peau; urticaire; spasmes des vaisseaux sanguins des membres, y compris froideur et engourdissement des mains et des pieds. Ces effets sont rares, mais s'ils se manifestent, cessez de prendre Teva-Rizatriptan ODT et communiquez immédiatement avec votre médecin.

- Douleur abdominale soudaine ou grave. Si cet effet se produit, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires très rares

- De très rares cas de crise convulsive ont été signalés. Si cet effet se produit, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Spasmes des vaisseaux sanguins du côlon (gros intestin). Si cet effet se produit, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous ressentez tout autre malaise ou symptôme que vous ne comprenez pas ou qui vous inquiète, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
Sensations de douleur, de pression ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire ou les bras			√
Fourmillements, sensation de chaleur, de lourdeur ou de pression dans n'importe quelle partie du corps	√		
Mal de tête, étourdissements, fatigue, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, somnolence	√		
Battements de cœur rapides ou irréguliers			√
Peu fréquent			
Apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un côté du corps (commençant souvent dans un bras)			√
Douleurs musculaires			√
Rare			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
Essoufflement; respiration sifflante; battements de cœur perceptibles (palpitations); enflure des paupières, du visage, de la langue ou des lèvres; éruption cutanée; bosses sous la peau; urticaire; spasmes des vaisseaux sanguins des membres		√
Douleur abdominale soudaine ou grave		√
Très rare		
Crises convulsives		√
Spasmes des vaisseaux sanguins du côlon (gros intestin)		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Teva-Rizatriptan ODT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament en lieu sûr hors de la portée des enfants. Teva-Rizatriptan ODT peut être nocif pour les enfants. Conservez ce médicament à une température allant de 15 °C à 30 °C, loin d'une source de chaleur directe et à l'abri de l'humidité.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, jetez les comprimés restants, à moins d'avis contraire du médecin.

Si la date de péremption du médicament est dépassée, jetez-le.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais : 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (**anglais**)
1 (877) 777-9117 (**français**)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : Le 3 mars 2016