

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrELETRIPTAN

bromhydrate d'élétriptan

Comprimés de 20 mg et de 40 mg d'élétriptan (sous forme de bromhydrate d'élétriptan)

Agonistes des récepteurs 5-HT₁

Traitement de la migraine

PRO DOC LTÉE
2925 boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision :
le 4 juillet 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 227419

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 17 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 19 |
| SURDOSAGE..... | 20 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 21 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 23 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 24 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 25 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 25 |
| ESSAIS CLINIQUES | 26 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 28 |
| TOXICOLOGIE..... | 30 |
| RÉFÉRENCES..... | 34 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 36 |

PrELETRIPTAN
(bromhydrate d'élétriptan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / Teneur | Tous les ingrédients non médicinaux. |
|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Orale | Comprimés de 20 mg et de 40 mg | AD&C jaune n° 6, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

ELETRIPTAN (bromhydrate d'élétriptan) est indiqué pour le traitement ponctuel de la migraine avec ou sans aura chez l'adulte.

Les comprimés ELETRIPTAN ne sont pas indiqués pour le traitement prophylactique de la migraine et ne sont pas destinés non plus au traitement des migraines hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité et l'efficacité des comprimés ELETRIPTAN n'ont pas été établies dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton, affection qui touche surtout les hommes d'âge mûr.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ELETRIPTAN n'ayant pas été établies chez les enfants, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de ce groupe d'âge (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'expérience concernant l'emploi de ELETRIPTAN chez les personnes de plus de 65 ans est limitée, aussi l'utilisation de cet agent n'est-elle pas recommandée chez les patients de 65 ans ou plus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés ELETRIPTAN (bromhydrate d'élétriptan) sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). De plus, les patients atteints d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne devraient pas recevoir de l'élétriptan. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, sans y être limités, l'angine de poitrine de n'importe quel type (p. ex. angor d'effort stable et formes angiospastiques d'angine telles que l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, sans y être limités, les accidents vasculaires cérébraux de n'importe quel type ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les affections vasculaires périphériques comprennent, sans y être limitées, l'angor intestinal et le phénomène de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Étant donné que ELETRIPTAN peut entraîner une hausse de la tension artérielle, ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Inhibiteurs du CYP3A4 : L'emploi de ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant l'administration de l'un des inhibiteurs puissants du CYP3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur le CYP3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques CONTRE-INDICATIONS ou MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de leur monographie respective (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou d'un agent contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine (DHE) ou le méthysergide.

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

Les comprimés ELETRIPTAN sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Les comprimés ELETRIPTAN sont contre-indiqués chez les patients hypersensibles à l'élétriptan ou à l'un ou l'autre des ingrédients inactifs de la préparation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les comprimés ELETRIPTAN (bromhydrate d'élétriptan) ne doivent être utilisés que dans les cas où le diagnostic de migraine a été clairement établi.

Céphalées d'origine médicamenteuse : L'utilisation excessive d'antimigraineux a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalée d'origine médicamenteuse) chez les patients prédisposés. Le cas échéant, il peut être nécessaire de mettre fin au traitement.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'élétriptan est métabolisé par le CYP3A4. L'emploi de ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant l'administration de l'un des inhibiteurs puissants du CYP3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur le CYP3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques CONTRE-INDICATIONS ou MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de leur monographie respective (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil cardiovasculaire

Risque d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde ou d'autres accidents cardiaques

Comme dans le cas des autres triptans, l'élétriptan a été associé à une douleur ou à une sensation d'oppression passagères dans la poitrine ou la gorge. Étant donné que les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un angiospasme coronarien, l'élétriptan ne doit pas être utilisé chez les patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir CONTRE-INDICATIONS). 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 importante, l'administration d'élétriptan est fortement déconseillée chez les patients chez qui la présence de certains facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou naturelle, homme de plus de 40 ans) laisse entrevoir une coronaropathie non diagnostiquée. La sensibilité des examens diagnostiques pour le dépistage des maladies cardiovasculaires ou de la prédisposition à l'angiospasme coronarien est tout au plus modérée. L'élétriptan ne doit pas être administré si les antécédents médicaux du patient, l'électrocardiogramme (ÉCG) ou tout autre examen révèlent des indices d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique lors de l'évaluation de la fonction cardiovasculaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il est possible, cependant, que ces évaluations ne permettent pas de dépister certains cas de maladie cardiaque ; dans de très rares cas, des accidents cardiaques graves tels que l'infarctus du myocarde ou l'ischémie coronarienne ont été observés chez des patients qui ne présentaient aucun signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Dans le cas des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie, si la fonction cardiovasculaire s'est révélée satisfaisante lors de l'évaluation, on recommande fortement d'administrer la première dose d'élétriptan au cabinet du médecin ou dans un établissement semblable doté du personnel et de l'équipement médicaux nécessaires, à moins que le patient n'ait déjà pris de l'élétriptan. Comme l'ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, on doit envisager d'effectuer un ÉCG immédiatement après la première dose d'élétriptan chez les patients présentant des facteurs de risque qui reçoivent ce médicament pour la première fois. Cependant, l'absence d'effets indésirables cardiovasculaires lors de l'administration de la première dose ne permet pas d'exclure la possibilité qu'il en survienne lors des fois subséquentes.

On recommande que les patients qui prennent de l'élétriptan ou d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ de façon intermittente depuis longtemps subissent une évaluation périodique de leur fonction cardiovasculaire tant et aussi longtemps qu'ils utilisent l'élétriptan s'ils présentent des facteurs de risque de CP tels que ceux décrits ci-dessus.

Si des symptômes évocateurs d'angine de poitrine surviennent après la prise d'élétriptan, il faut rechercher la présence de lésions ischémiques en faisant passer un ÉCG au patient.

La démarche systématique décrite ci-dessus a pour objectif de réduire le risque qu'un patient souffrant de maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé par inadvertance à l'élétriptan.

Des cas de malaise à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (incluant douleur, pression et sensation de lourdeur ou de serrement) ont été signalés par suite de l'administration d'élétriptan. Étant donné que les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un angiospasme coronarien, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angine de Prinzmetal avant d'administrer des doses additionnelles aux patients qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'angine après l'administration de l'élétriptan, puis surveiller ces derniers par ÉCG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une diminution du débit artériel, comme la colite ischémique ou le phénomène de Raynaud, après l'emploi d'élétriptan, commande que l'on vérifie la possibilité d'athérosclérose ou de prédisposition à l'angiospasme (voir CONTRE INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Accidents cardiaques et mortalité associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

Comme les autres triptans, l'élétriptan peut causer un angiospasme coronarien. De graves effets secondaires cardiaques, dont l'infarctus aigu du myocarde, des perturbations du rythme cardiaque menaçant le pronostic vital et des cas de décès sont survenus dans les quelques heures suivant

l'administration d'autres 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.

ELETRIPTAN ne devrait pas être administré aux patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles cardiaques liés à la présence de voies de conduction accessoires.

Comme dans le cas des autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, des cas de sensation d'oppression, de douleur, de pression et de lourdeur dans la région précordiale, la gorge et la mâchoire ont été signalés chez des patients ayant reçu du bromhydrate d'élétriptan. Ces effets qui touchent la poitrine, la gorge, le cou et la mâchoire n'ont pas été liés à des arythmies ou à des modifications ischémiques de l'ÉCG lors des essais cliniques.

Faits observés avant la commercialisation de l'élétriptan : Au cours d'une étude de pharmacologie clinique menée chez des sujets soumis à un angiogramme coronarien à des fins diagnostiques, on a signalé un cas d'oppression thoracique et documenté un angiospasme coronarien sans observer d'altérations de l'ÉCG révélatrices d'une ischémie chez un sujet qui avait des antécédents d'angine de poitrine, d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie, et qui recevait de l'élétriptan par voie i.v. (C_{max} de 127 ng/mL correspondant à la prise orale de 60 mg d'élétriptan). On a également fait état d'un cas de fibrillation auriculaire chez un patient qui avait des antécédents de fibrillation auriculaire.

Étant donné que les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un angiospasme coronarien, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angine de Prinzmetal avant d'administrer des doses additionnelles aux patients qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'angine après l'administration de l'élétriptan, puis surveiller ces derniers par ÉCG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une diminution du débit artériel, comme la colite ischémique ou le phénomène de Raynaud, après l'emploi d'un agoniste quelconque des récepteurs 5-HT₁, commande que l'on vérifie la possibilité d'athérosclérose ou de prédisposition à l'angiospasme (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Au cours d'une autre étude dans laquelle les patients passaient une angiographie coronarienne, on a comparé les effets d'une dose suprathérapeutique d'élétriptan (comparable à 2 doses de 80 mg en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4) administrée sous forme de perfusion intraveineuse rapide avec ceux d'une dose normale de sumatriptan (6 mg sc) ou d'un placebo. Huit cas subjectifs de vasoconstriction ont été signalés dans le groupe sous élétriptan (comparativement à zéro dans les groupes sous sumatriptan et placebo), cependant, d'après l'angiographie quantitative, la variation moyenne du diamètre de l'artère coronaire était semblable dans les trois groupes.

Faits observés après la commercialisation de l'élétriptan : Des cas d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiaque ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, antécédents familiaux importants de coronaropathie) ou ayant pris des doses thérapeutiques d'élétriptan avec d'autres triptans en concomitance alors qu'ils n'auraient pas dû.

En raison toutefois du caractère variable de la pharmacovigilance, on ne peut ni établir avec certitude si ces cas ont bel et bien été causés par l'élétriptan, ni évaluer hors de tout doute un éventuel lien de causalité dans chacun des cas.

Accidents vasculaires cérébraux et mortalité associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

Hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes, accidents vasculaires cérébraux et autres troubles vasculaires cérébraux dont certains ont entraîné le décès ont été signalés chez des patients ayant reçu un agoniste des récepteurs 5-HT₁. Dans plusieurs cas, il semble qu'il s'agisse de troubles vasculaires cérébraux primitifs, l'agoniste ayant été administré par une personne ayant cru à tort que les symptômes étaient une conséquence de la migraine, alors qu'ils ne l'étaient pas. Il faut remarquer que les patients migraineux peuvent être plus exposés à certains types de manifestations vasculaires cérébrales (p. ex. AVC, hémorragie, accident ischémique transitoire).

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

L'administration d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ à la dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée à 10 sujets soumis à une angiographie en raison de coronaropathie présumée a produit une hausse de 8 % de la tension artérielle aortique, une hausse de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire systémique. De plus, quatre patients ont ressenti une douleur légère ou un serrement dans la poitrine. Une hausse cliniquement significative de la tension artérielle a été observée chez trois sujets (dont deux souffraient également de douleur ou de malaise thoraciques). Un examen diagnostique par angiographie 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, 35 patients migraineux exempts de maladie cardiovasculaire ont été soumis à une tomographie par émission de positons, qui avait pour but d'évaluer l'irrigation de leur myocarde alors qu'ils recevaient une dose 1,5 mg du même médicament par voie sous-cutanée, en l'absence de migraine. Cette expérience a fait ressortir une diminution de la réserve vasodilatatrice coronarienne (≈ 10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (≈ 20 %) et une réduction du débit myocardique hyperémique (≈ 10 %). La pertinence de ces observations quant à ce qui a trait à l'utilisation de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ aux doses orales recommandées est inconnue.

Autres manifestations associées l'angiospasme

Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer d'autres réactions angiospastiques que l'angiospasme coronarien. Des cas d'ischémie vasculaire périphérique et d'ischémie intestinale accompagnée de douleurs abdominales et de diarrhées sanglantes ont été signalés avec ces agents.

Hausse de la tension artérielle

De rares cas d'élévation importante de la tension artérielle, certains allant jusqu'à la crise hypertensive, ont été signalés chez des patients qui prenaient des agonistes des récepteurs 5-HT₁ à la dose recommandée, y compris l'élétriptan, et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension.

Les comprimés ELETRIPTAN sont contre-indiqués en présence d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Au cours des études de pharmacologie clinique menées auprès de volontaires sains, l'administration orale d'élétriptan (à des doses uniques d'au moins 60 mg ou plus) a causé une élévation dose-dépendante passagère et de faible ampleur de la tension artérielle, surtout diastolique. Cet effet, cadrant avec le mode d'action de l'élétriptan et observé également avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, était plus prononcé chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). La tension artérielle d'un patient atteint de cirrhose du foie, le seul en l'occurrence, s'est élevée à 220/96 mmHg 5 heures après l'administration de 80 mg d'élétriptan. Cet effet lié au traitement a persisté 7 heures durant.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs du recaptage de la sérotonine/norépinéphrine et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) / d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et de triptans. Par conséquent, si l'administration concomitante de ELETRIPTAN et d'un ISRS (comme la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline) ou d'un IRSN (comme la venlafaxine) est cliniquement justifiée, on recommande d'observer le patient de près, en particulier lors de l'amorce du traitement ou de toute augmentation posologique. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex. hyperréflexivité, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dépendance/Tolérance

Bien qu'on n'ait pas évalué si les comprimés ELETRIPTAN risquent de faire l'objet d'abus, les patients qui ont reçu du bromhydrate d'élétriptan au cours des essais cliniques ou de leurs phases de prolongation n'ont pas présenté de symptômes de sevrage ni de tolérance au médicament ; ils n'en ont pas abusé et n'ont pas cherché à s'en procurer non plus. En tant que classe, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} n'ont pas été associés à la toxicomanie.

Fonction hépatique

Les effets d'une insuffisance hépatique grave sur le métabolisme de l'élétriptan n'ont pas été évalués. ELETRIPTAN ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

Dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on observe une augmentation de 34 % de l'ASC et de 18 % de la C_{max} , ainsi qu'un allongement de la demi-vie. Aucun ajustement posologique n'est toutefois nécessaire chez ces patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonction neurologique

On doit prendre soin d'exclure la possibilité d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez les patients qui n'ont pas préalablement reçu de diagnostic de migraine ou qui ressentent une céphalée qui leur paraît inhabituelle. De rares cas ont été signalés où un patient a reçu un agoniste des récepteurs 5-HT₁ pour le traitement de céphalées graves qui, par la suite, se sont révélées être secondaires à une lésion neurologique évolutive. Dans le cas de patients récemment diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si aucune réponse n'est obtenue après la première dose d'élétriptan.

Convulsions : Il faut se montrer prudent si l'on envisage d'utiliser l'élétriptan chez un patient qui a des antécédents d'épilepsie ou d'autres facteurs de risque, comme une lésion cérébrale structurale, qui abaissent le seuil convulsif.

Ophthalmologie

Opacités cornéennes : Des opacités cornéennes passagères ont été observées chez des chiens ayant reçu de l'élétriptan par voie orale à raison de 5 mg/kg ou plus. Observées au cours de la première semaine de traitement, elles ont ensuite disparu, malgré la poursuite de celui-ci. À la dose sans effet chez le chien (2,5 mg/kg), l'exposition à l'élétriptan dépassait celle à laquelle donne lieu, chez l'être humain, l'administration de la dose quotidienne maximale recommandée.

Toxicologie préclinique

Liaison aux tissus contenant de la mélanine : Chez des rats ayant reçu une dose intraveineuse unique (3 mg/kg) d'élétriptan radiomarqué, l'élimination de la substance radiomarquée hors de la rétine a été plus longue, ce qui laisse croire que l'élétriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. Or comme il pourrait y avoir, avec le temps, une accumulation d'élétriptan dans les tissus riches en mélanine, il se peut que ce médicament entraîne une toxicité dans ces tissus après une utilisation prolongée. Cependant, aucun effet ophtalmologique délétère lié au traitement n'a été observé au cours d'une étude de 1 an sur la toxicité de l'élétriptan menée chez

le chien. Bien qu'aucune surveillance systématique de la fonction visuelle n'ait été effectuée dans les essais cliniques, les médecins qui prescrivent de l'élétriptan doivent être conscients de la possibilité d'effets ophtalmologiques à longue échéance, compte tenu de l'absence de recommandations spéciales concernant la surveillance ophtalmologique.

Effet psychomoteur

Les patients doivent être avertis de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que ELETRIPTAN ne nuit pas à leurs facultés.

Fonction rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, l'administration d'une dose quotidienne de plus de 20 mg exige la prudence, compte tenu des cas d'élévation de la tension artérielle ayant été enregistrés dans la base de données des essais cliniques. L'emploi de ELETRIPTAN est déconseillé en présence d'une insuffisance rénale grave.

Selon une étude de pharmacocinétique ayant porté sur l'administration d'une dose unique d'élétriptan, on n'a pas observé de variation significative de la clairance du médicament chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Par contre, une hausse de la tension artérielle a été observée chez certains de ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Élévation de la tension artérielle, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Hypersensibilité/Résistance

Hypersensibilité : De rares cas d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes) ont été observés chez des patients ayant reçu d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. De telles réactions peuvent menacer le pronostic vital, voire entraîner le décès. En général, les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont plus susceptibles de survenir chez des patients qui ont des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Compte tenu de la possibilité d'hypersensibilité croisée, ELETRIPTAN ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Population et cas particuliers

Grossesse : L'innocuité de l'élétriptan n'ayant pas été établie chez la femme enceinte, l'administration de ELETRIPTAN durant la grossesse ne doit être envisagée que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Au cours des études de toxicité pour la reproduction menées chez le rat et le lapin, l'administration orale d'élétriptan a été associée à des effets toxiques sur le développement (diminution du poids des fœtus et des nouveau-nés) et à une augmentation de la fréquence des anomalies morphologiques chez les fœtus.

Allaitement : L'administration des comprimés ELETRIPTAN durant l'allaitement commande la prudence.

L'élétriptan se retrouve dans le lait maternel. Au cours d'une étude menée chez 8 femmes ayant reçu une dose unique de 80 mg d'élétriptan, la quantité totale moyenne d'élétriptan récupérée en 24 heures dans le lait maternel correspondait à environ 0,02 % de la dose administrée. Le rapport des concentrations moyennes d'élétriptan dans le lait maternel aux concentrations moyennes dans le plasma était de 1:4, mais il variait considérablement d'une patiente à une autre. La courbe de la concentration d'élétriptan dans le lait en fonction du temps était semblable à celle des concentrations plasmatiques sur 24 heures, la quantité résiduelle d'élétriptan dans le lait pendant l'intervalle de 18 à 24 heures suivant l'administration du produit étant très faible (1,7 ng/mL en moyenne). La concentration du métabolite actif *N*-déméthylé dans le lait maternel n'a pas été établie.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des comprimés ELETRIPTAN n'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

L'efficacité des comprimés de bromhydrate d'élétriptan (40 mg) n'a pas été établie chez des sujets de 11 à 17 ans qui participaient à un essai à répartition aléatoire avec témoins placebo mené chez 274 adolescents souffrant de migraine. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités. Deux heures après l'administration du bromhydrate d'élétriptan ou du placebo, le taux de réponse de la céphalée était de 57 % dans les deux cas. Les effets indésirables observés étaient de nature semblable à ceux signalés lors des essais cliniques menés chez les adultes. ELETRIPTAN n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Seuls 50 patients de plus de 65 ans ont reçu du bromhydrate d'élétriptan. L'augmentation de la tension artérielle observée chez ces patients était plus importante que celle observée chez les sujets plus jeunes. L'élimination de l'élétriptan est semblable chez les sujets âgés et les adultes plus jeunes. Par rapport à celle observée chez les adultes plus jeunes (18 – 45 ans), la demi-vie de l'élétriptan accuse une augmentation statistiquement significative chez les personnes âgées (65 – 93 ans), passant d'environ 4,4 à 5,7 heures (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers**). L'expérience d'utilisation du bromhydrate d'élétriptan étant limitée chez les personnes âgées, l'emploi de ELETRIPTAN n'est pas recommandé chez les patients de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des troubles cardiaques graves, dont certains ont entraîné le décès, sont déjà survenus après l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Il s'agit de cas extrêmement rares qui ont été constatés le plus souvent chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les accidents signalés comprenaient l'angiospasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables typiques des agonistes des récepteurs 5-HT₁

Comme dans le cas d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, le bromhydrate d'élétriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses et qui sont susceptibles d'affecter n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les bras.

Hausse de la tension artérielle

De rares cas d'élévation importante de la tension artérielle systémique, y compris de crise hypertensive, ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension. ELETRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension artérielle non maîtrisée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Dans le cadre du programme d'essais cliniques, 7483 sujets ont reçu les comprimés de bromhydrate d'élétriptan et 1595 autres ont reçu un placebo.

Au cours des essais cliniques de phases II/III sur le traitement de la migraine, des données concernant l'innocuité du produit ont été recueillies chez 6954 sujets ayant reçu de l'élétriptan et chez 1376 sujets ayant reçu le placebo. Pendant le programme de pharmacologie clinique, 529 sujets ont reçu de l'élétriptan, et 219 un placebo.

Les effets indésirables liés à la dose ayant été observés le plus fréquemment chez les 5984 patients ayant traité une migraine unique avec un comprimé de bromhydrate d'élétriptan de 20, 40 ou 80 mg dans les essais de courte durée avec témoins placebos sont l'asthénie (7,2 %), les nausées (7,8 %), les étourdissements (5,7 %) et la somnolence (5,2 %).

Le tableau I présente les effets indésirables survenus le plus fréquemment dans un sous-groupe de 7131 patients migraineux ayant reçu 20, 40 ou 80 mg d'élétriptan ou un placebo lors des divers essais cliniques contrôlés par placebo menés dans le monde. Figurent dans ce tableau les effets indésirables de fréquence > 1 % survenus plus souvent dans le groupe sous bromhydrate

d'élétriptan que dans le groupe sous placebo. Les effets cités aux présentes ont été observés dans une population de patients ayant fait l'objet d'une sélection très minutieuse ainsi que d'une surveillance rapprochée lors d'essais cliniques. Il est donc possible que les fréquences estimées ici ne s'appliquent pas dans la pratique clinique ou qu'elles diffèrent de celles d'autres essais cliniques dans lesquels les conditions dans lesquelles le médicament a été utilisé, la façon de rapporter les observations et le type de patients traités n'étaient pas nécessairement les mêmes.

Les comprimés de bromhydrate d'élétriptan sont généralement bien tolérés. La plupart des réactions indésirables observées ont été légères et de courte durée, quelle que fût la dose administrée. En outre, la fréquence des effets indésirables survenus durant les essais cliniques n'a pas augmenté dans les cas où les patients ont pris jusqu'à deux doses de bromhydrate d'élétriptan dans une période de 24 heures. Ni le sexe, ni l'âge et ni l'origine ethnique n'ont eu d'incidence sur la fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques, celle-ci n'ayant du reste pas été affectée non plus par la prise concomitante de médicaments d'utilisation courante pour la prévention de la migraine (p. ex. bêtabloquants, antagonistes du calcium, antidépresseurs tricycliques), l'œstrogénothérapie substitutive ou la contraception orale.

Tableau I — Effets indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 1 % des patients migraineux ayant reçu une dose orale initiale de bromhydrate d'élétriptan ou un placebo dans les essais cliniques contrôlés

| | Placebo | 20 mg | 40 mg | 80 mg |
|--|-------------|------------|-------------|-------------|
| Nombre de patients | 1559 | 536 | 2951 | 2085 |
| Symptômes pouvant être d'origine cardiaque | | | | |
| Sensations touchant le thorax* | 1,1 | 0,4 | 2,2 | 4,4 |
| Sensations touchant le cou, la gorge, la mâchoire* | 0,2 | 0,2 | 1,4 | 2,2 |
| Palpitations | 0,9 | 0,7 | 1,3 | 1,8 |
| Sensations touchant les bras* | 0,1 | 0,2 | 0,6 | 1,1 |
| Effets neurologiques | | | | |
| Étourdissements | 2,8 | 2,4 | 5,1 | 7,2 |
| Somnolence | 2,8 | 1,9 | 4,9 | 5,9 |
| Sensations touchant la tête/le visage* | 0,7 | 1,5 | 1,2 | 1,8 |
| Céphalées | 2,4 | 2,8 | 2,8 | 3,5 |
| Hypertonie | 0,2 | 0,9 | 0,6 | 1,8 |
| Vertige | 0,5 | 0,2 | 0,4 | 1,8 |
| Effets sur l'appareil digestif | | | | |
| Douleurs et malaises abdominaux | 0,7 | 0,9 | 1,7 | 2,2 |
| Diarrhée | 0,9 | 1,1 | 1,1 | 1,4 |
| Douleurs et malaises gastro-intestinaux | 0,8 | 1,9 | 1,6 | 2,3 |
| Hyposalivation | 1,5 | 2,1 | 3,0 | 3,7 |
| Nausées | 7,8 | 3,9 | 6,9 | 10,4 |
| Vomissements | 5,7 | 0,6 | 3,0 | 4,0 |
| Effets sur l'appareil locomoteur | | | | |
| Atrophie, faiblesse et fatigue musculaires | 0,5 | 0,2 | 0,8 | 3,0 |
| Douleurs musculaires | 0,4 | 1,1 | 1,5 | 2,9 |

| Effets otorhinolaryngologiques | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Signes et symptômes nasaux | 0,6 | 0,9 | 1,0 | 1,5 |
| Symptômes touchant la gorge et les amygdales | 0,4 | 1,3 | 1,4 | 2,4 |
| Effets sur l'appareil respiratoire | | | | |
| Infection virale | 0,8 | 0,6 | 1,1 | 1,3 |
| Effets ne touchant pas une région en particulier | | | | |
| Frissons | 1,3 | 0,2 | 0,8 | 1,2 |
| Malaise/fatigue | 1,9 | 2,6 | 4,5 | 9,4 |
| Sensations | 2,1 | 2,6 | 3,6 | 5,6 |
| Transpiration | 0,6 | 0,4 | 1,1 | 1,6 |

* Le mot « sensations » comprend les effets secondaires décrits sous les vocables de : douleur et malaise, sensation de pression, de lourdeur, de constriction, d'oppression, de chaleur, de brûlure, paresthésie, engourdissement, sensation de picotement et sensations étranges.

Autres effets associés à l'administration des comprimés de bromhydrate d'élétriptan

Les effets indésirables signalés moins fréquemment durant les essais cliniques sont présentés ci-après par système ou appareil ainsi que par ordre de fréquence décroissant. Toutefois, comme les comptes rendus font état d'effets survenus pendant des essais sans insu, on ne peut établir de manière certaine si le bromhydrate d'élétriptan en est à l'origine. Qui plus est, en raison, entre autres, de la variabilité des déclarations d'effets indésirables et de la terminologie employée pour les décrire, la portée des fréquences estimées aux présentes est limitée. La fréquence des effets est égale au nombre de patients ayant déclaré un effet divisé par le nombre total de patients (n = 4719) ayant reçu le bromhydrate d'élétriptan. Tous les effets ayant été signalés sont inclus, à l'exception de ceux qui figurent déjà dans le tableau I, de ceux qui sont trop généraux pour avoir une valeur informative et de ceux qu'on ne peut lier à l'emploi du médicament de façon raisonnablement certaine. Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : effets indésirables fréquents (au moins 1 cas sur 100 patients), effets indésirables peu fréquents (entre 1 cas sur 100 et 1 cas sur 1000 patients) et effets indésirables rares (moins de 1 cas sur 1000 patients).

Effets généraux : Fréquents : dorsalgie, douleur et frissons. Moins fréquents : malaise et œdème du visage. Rares : abcès, anomalie des épreuves de laboratoire, blessure accidentelle, candidose, choc, distension abdominale, fièvre, halitose, hernie, hypothermie, polyarthrite rhumatoïde, réaction allergique et syndrome grippal.

Appareil cardiovasculaire : Fréquents : palpitations. Moins fréquents : hypertension, migraine, tachycardie et trouble vasculaire périphérique. Rares : angine de poitrine, angiospasme, arythmie, arythmie ventriculaire, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, fibrillation auriculaire, hypotension, syncope, thrombophlébite et trouble vasculaire cérébral.

Appareil digestif : Moins fréquents : anomalies des épreuves de la fonction hépatique, anorexie, augmentation de la salivation, constipation, diarrhée, éructation, flatulence, gastrite, glossite, œsophagite et trouble digestif. Rares : augmentation de l'appétit, gingivite, hématomèse, œdème de la langue, stomatite, trouble dentaire, trouble lingual et trouble rectal.

Système endocrinien : Rares : adénome thyroïdien, goitre et thyroïdite

Sang et système lymphatique : Rares : anémie, cyanose, leucopénie, lymphadénopathie, monocytose et purpura.

Métabolisme : Moins fréquents : hausse de la créatine-kinase, œdème, œdème périphérique et soif. Rares : élévation du taux des phosphatases alcalines, gain pondéral, hausse de la bilirubinémie, hyperglycémie et perte de poids.

Appareil locomoteur : Moins fréquents : arthralgie, arthrite, arthrose, douleur osseuse, myalgie, et myasthénie. Rares : myopathie, néoplasie osseuse, ténosynovite et trouble articulaire.

Système nerveux : Fréquents : hypertonie, hypoesthésie et vertiges. Moins fréquents : agitation, anomalie de la pensée, anxiété, apathie, ataxie, confusion, dépersonnalisation, dépression, euphorie, hyperesthésie, hyperkinésie, incoordination, insomnie, labilité émotionnelle, nervosité, rêves anormaux, stupeur, tremblements et trouble de l'élocution. Rares : amnésie, anomalie de la démarche, aphasie, crise oculogyre, démence, dépression psychotique, diplopie, dystonie, hallucinations, hémiplégie, hyperalgie, hypokinésie, hystérie, neuropathie, névrose, paralysie, réaction catatonique, réaction maniaque, secousses musculaires et troubles du sommeil.

Appareil respiratoire : Fréquent : pharyngite. Moins fréquents : altération de la voix, asthme, bâillements, dyspnée, infection des voies respiratoires, rhinite et trouble respiratoire. Rares : accroissement des expectorations, bronchite, épistaxis, hoquet, hyperventilation, intensification de la toux, laryngite, sensation d'étouffement et sinusite.

Peau et annexes cutanées : Fréquent : transpiration. Moins fréquents : éruptions, prurit et troubles cutanés. Rares : alopecie, changement de couleur de la peau, dermatite exfoliative, eczéma, éruption maculopapuleuse, hypertrophie cutanée, psoriasis, sécheresse cutanée et urticaire.

Organes des sens : Moins fréquents : acouphène, conjonctivite, douleur oculaire, dysgueusie, otalgie, photophobie, trouble lacrymatoire et vue anormale. Rares : anomalie de l'accommodation, hémorragie oculaire, otite moyenne, parosmie, ptosis, sécheresse oculaire et trouble auriculaire.

Appareil génito-urinaire : Moins fréquents : impuissance, pollakiurie, polyurie et trouble des voies urinaires. Rares : douleur mammaire, douleur rénale, leucorrhée, ménorragie, trouble menstruel et vaginite.

Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés durant la période de pharmacovigilance :

Troubles gastro-intestinaux : colite ischémique

Troubles du système nerveux : syncope

Troubles immunitaires : réaction allergique, grave dans certains cas, y compris l'œdème de Quincke

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruptions cutanées, prurit, urticaire

Système cardiovasculaire : Ischémie ou infarctus du myocarde, angiospasme coronarien (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Effets d'autres médicaments sur l'élétriptan

Inhibiteurs du CYP3A4 : Des études *in vitro* ont montré que l'élétriptan est métabolisé par le CYP3A4. Une étude clinique a montré que l'administration concomitante d'élétriptan et de kétoconazole entraîne une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 3 et 6 fois, respectivement. La demi-vie, quant à elle, est passée de 5 à 8 heures et le t_{max} , de 2,8 à 5,4 heures. Une autre étude clinique a montré que l'administration concomitante d'élétriptan et d'érythromycine produit une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 2 et 4 fois, respectivement. De même, on a montré que l'administration concomitante d'élétriptan et de vérapamil entraîne une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 2 et 3 fois, respectivement, et que dans le cas du fluconazole, la hausse de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan est d'environ 1,4 et 2 fois respectivement.

L'administration de ELETRIPTAN est contre-indiquée dans les 72 heures précédant ou suivant l'emploi d'un des puissants inhibiteurs du CYP3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur le CYP3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** ou **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de leur monographie respective (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Kétoconazole : Une clinique a montré que l'administration concomitante d'élétriptan et de kétoconazole entraîne une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 3 et 6 fois, respectivement. La demi-vie, quant à elle, est passée de 5 à 8 heures et le t_{max} , de 2,8 à 5,4 heures (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Érythromycine : Une étude clinique a montré que l'administration concomitante d'élétriptan et d'érythromycine produit une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 2 et 4 fois, respectivement. Cette hausse de l'exposition s'est accompagnée d'une augmentation de la demi-vie de l'élétriptan, qui est passée de 4,6 à 7,1 heures (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Fluconazole : L'administration concomitante de fluconazole et d'élétriptan produit une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 1,4 et 2 fois, respectivement.

Vérapamil : Il a également été montré que l'administration concomitante d'élétriptan et de

vérapamil entraîne une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan d'environ 2 et 3 fois, respectivement.

Dérivés de l'ergot de seigle : Les agents contenant des dérivés de l'ergot de seigle produisent, a-t-on signalé, des réactions angiospastiques prolongées. Comme ces effets peuvent être additifs, il est déconseillé de prendre des agents contenant de l'ergotamine ou une substance apparentée (comme la dihydroergotamine ou le méthysergide) et ELETRIPTAN à moins de 24 heures d'intervalle (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique** et **CONTRE-INDICATIONS**).

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L'administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ à moins de 24 heures d'intervalle de l'emploi de ELETRIPTAN n'est pas recommandée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) : Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés par suite de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et de triptans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Propranolol : L'administration d'une dose de 80 mg *bid* de propranolol pendant 7 jours a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'élétriptan de 10 % et 33 % respectivement. Aucune élévation de la tension artérielle découlant de l'interaction entre les deux médicaments n'a été observée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui prennent également du propranolol.

Inhibiteurs de la MAO : L'élétriptan n'étant pas un substrat de la MAO, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre ELETRIPTAN et les IMAO.

Effet de l'élétriptan sur les autres médicaments

L'effet de l'élétriptan sur d'autres enzymes que celles du cytochrome P₄₅₀ n'a pas été étudié. Les études menées *in vitro* avec des microsomes hépatiques d'origine humaine suggèrent que, jusqu'à concurrence de 100 µM, l'élétriptan n'inhibe que peu les isoformes 1A2, 2C9, 2E1 et 3A4 du cytochrome P₄₅₀. Bien que l'élétriptan ait un effet sur le CYP2D6 en concentrations élevées (CI₅₀ d'environ 41 µM), cet effet ne devrait pas perturber le métabolisme des autres médicaments lorsque l'élétriptan est administré aux doses recommandées. Aucune donnée, quelles soient issues d'essais *in vitro* ou *in vivo*, n'indiquent que l'élétriptan produit une induction des enzymes du métabolisme des médicaments. Il est donc peu probable que l'élétriptan donne lieu à des interactions médicamenteuses cliniquement importantes relevant de ces enzymes.

Interactions médicament-aliments

L'ASC et la C_{max} de l'élétriptan accusent une augmentation d'environ 20 % et 30 % lorsque le médicament est administré par voie orale avec des aliments riches en lipides.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'élétriptan et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'élétriptan et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Bien que les comprimés ELETRIPTAN (bromhydrate d'élétriptan) doivent être pris le plus tôt possible après le début de la migraine, ils sont également efficaces s'ils sont pris plus tard. Les comprimés ELETRIPTAN ne doivent pas être utilisés à titre prophylactique.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes (de 18 à 65 ans)

Dans les essais cliniques contrôlés, l'administration d'une dose unique de 20 mg ou de 40 mg d'élétriptan s'est avérée efficace pour le traitement ponctuel de la migraine chez l'adulte. Toutefois, les patients ayant reçu 40 mg ont été plus nombreux à répondre au traitement que les patients ayant reçu 20 mg. La réponse à ELETRIPTAN peut varier d'une personne à l'autre.

La dose initiale de ELETRIPTAN, lorsque le traitement est amorcé, peut être de 20 mg ou de 40 mg. Les patients qui n'obtiennent pas un soulagement satisfaisant avec la dose de 20 mg pourraient bénéficier de meilleurs résultats avec la dose de 40 mg lors de crises ultérieures. Le choix de la dose doit donc être établi au cas par cas, en fonction de l'état de santé du patient et du rapport entre les risques et les bienfaits associés à la dose de 40 mg. Employer la plus petite dose faisant preuve d'efficacité.

Si la céphalée s'atténue après l'administration d'une dose de 20 mg mais qu'elle revient par la suite, une deuxième dose de 20 mg, administrée au moins 2 heures après la première, pourrait être efficace. Toutefois, si la posologie initiale était de 40 mg, la dose ne devrait pas être répétée.

D'après les résultats des essais cliniques contrôlés, si le patient n'obtient pas de soulagement après une première dose, la prise d'une seconde dose durant la même crise ne sera pas plus efficace.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 40 mg.

L'innocuité du traitement n'a pas été établie dans le cas où le nombre moyen de céphalées traitées au cours d'une période de 30 jours dépasse 3.

Patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4

Compte tenu du risque d'élévation notable de la concentration sanguine de l'élétriptan, l'emploi de ELETRIPTAN est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant l'administration de l'un des inhibiteurs puissants du CYP3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, troléandomycine, ritonavir, nelfinavir et néfazodone. ELETRIPTAN est également contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur le CYP3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** ou **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de leur monographie respective (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais comme ELETRIPTAN n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, son emploi n'est pas recommandé chez ces derniers (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Une élévation de la tension artérielle a été observée chez certains insuffisants rénaux ayant reçu de l'élétriptan, aussi l'administration d'une dose quotidienne totale de plus de 20 mg doit-elle se faire avec prudence. L'emploi de ELETRIPTAN est déconseillé en présence d'une insuffisance rénale grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration

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

SURDOSAGE

Symptômes : Aucun cas de surdosage important n'a été signalé durant les essais cliniques. L'administration de doses uniques de 120 mg à 21 sujets dans les essais de phase I et à 427 dans les essais de phases II/III n'a entraîné aucun effet indésirable important. Compte tenu de l'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs 5-HT₁, le surdosage pourrait entraîner de l'hypertension artérielle ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves.

Traitement : En cas de surdosage, administrer des mesures de soutien standard. La demi-vie d'élimination de l'élétriptan étant d'environ 4 heures (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), la surveillance doit se poursuivre pendant au moins 20 heures après le surdosage, voire davantage en présence de signes ou de symptômes persistants.

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique de l'élétriptan, en cas d'intoxication grave, on recommande de prodiguer des soins intensifs, comprenant le dégagement des voies respiratoires,

une oxygénation et une ventilation adéquates ainsi que la surveillance et le soutien de la fonction cardiovasculaire.

On ignore les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques d'élétriptan.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'élétriptan possède une affinité élevée pour les récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F}, modeste pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2B}, et 5-HT₇, et faible ou nulle pour les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A} et 5-HT₆.

L'élétriptan ne possède pas d'affinité importante et n'exerce aucune activité pharmacologique à l'endroit des récepteurs adrénergiques alpha-1, alpha-2 ou bêta, des récepteurs dopaminergiques D₁ ou D₂, des récepteurs muscariniques ou encore des récepteurs des opioïdes.

Deux théories ont été proposées pour expliquer l'efficacité des agonistes des récepteurs 5-HT dans le traitement de la migraine. La première avance que l'activation des récepteurs 5-HT₁ des vaisseaux intracrâniens et des anastomoses artérioveineuses entraîne une vasoconstriction, et qu'il existe une corrélation entre cette dernière et le soulagement de la migraine. La deuxième suggère que l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les terminaisons nerveuses sensorielles du trijumeau aurait pour effet d'inhiber la libération de neuropeptides pro-inflammatoires.

Chez le chien anesthésié, l'élétriptan a entraîné une diminution du débit carotidien, mais n'a produit qu'une faible augmentation de la tension artérielle à fortes doses. Bien que l'effet de l'élétriptan sur le débit sanguin se soit exercé sélectivement sur le lit vasculaire carotidien, une diminution du diamètre des artères coronaires a été observée. L'élétriptan s'est également révélé inhiber l'activité du trijumeau chez le rat.

Pharmacocinétique

Absorption : L'élétriptan est absorbé abondamment et rapidement par voie orale, les concentrations plasmatiques atteignant leurs valeurs maximales environ 1,5 heure après l'administration chez les sujets en bonne santé. Chez les patients souffrant de migraine modérée ou intense cependant, le t_{max} est de 2,0 heures. La biodisponibilité absolue de l'élétriptan est d'environ 50 % en moyenne. La pharmacocinétique de l'élétriptan administré par voie orale est légèrement plus que proportionnelle à la dose lorsque celle-ci se situe dans l'intervalles de celles utilisées en clinique. L'ASC et la C_{max} de l'élétriptan accusent une augmentation d'environ 20 % et 30 % lorsque le médicament est administré par voie orale avec des aliments riches en lipides.

Distribution : Le volume de distribution de l'élétriptan observé après l'administration intraveineuse est de 138 L. L'élétriptan se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion modérée d'environ 85 %.

Métabolisme : Le seul métabolite actif connu de l'élétriptan est le dérivé *N*-déméthylé, métabolite dont l'effet vasoconstricteur est comparable à celui de l'élétriptan dans les modèles animaux. Bien qu'il ait une demi-vie évaluée à environ 13 heures, sa concentration plasmatique correspond à 10 % – 20 % du composé parent. Il est donc peu probable que le métabolite *N*-déméthylé contribue de manière importante à l'effet global de l'élétriptan. Les études *in vitro* indiquent que l'élétriptan est principalement métabolisé par le CYP3A4 (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Excrétion : La demi-vie d'élimination de l'élétriptan est d'environ 4 heures. La clairance rénale moyenne (CL_R) observée après l'administration orale est d'environ 3,9 L/h. Environ 90 % de la clairance totale du produit relève des autres voies d'élimination. Le tableau II présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'élétriptan chez des sujets à jeun.

Tableau II — Paramètres pharmacocinétiques de l'élétriptan observés après l'administration d'une dose unique chez 18 patients (9 hommes + 9 femmes)

| Paramètre pharmacocinétique | Valeurs moyennes ^a | | |
|-----------------------------|-------------------------------|-------|-------|
| | 20 mg | 40 mg | 80 mg |
| C_{max} (ng/mL) | 37 | 82 | 188 |
| ASC (ng•h/mL) | 240 | 573 | 1218 |
| ASC _t (ng•h/mL) | 235 | 563 | 1198 |
| t_{max} (h) | 1,5 | 1,8 | 2,1 |
| $K_{él}$ (h ⁻¹) | 0,194 | 0,181 | 0,183 |
| $t_{1/2}$ (h) | 3,6 | 3,8 | 3,8 |

a Moyenne géométrique dans le cas de l'ASC, de l'ASC_t et de la C_{max} , arithmétique dans le cas du t_{max} et de la $K_{él}$ et harmonique dans le cas de la $t_{1/2}$.

Populations et cas particuliers

Enfants : Chez les enfants de moins de 12 ans, le volume de distribution plus petit fait que les concentrations plasmatiques de l'élétriptan sont plus élevées que celles auxquelles on s'attendrait après l'administration de la même dose orale chez les adultes. ELETRIPTAN n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers**).

Personnes âgées : Le bromhydrate d'élétriptan n'a été administré qu'à 50 patients de plus de 65 ans. D'après une analyse de pharmacocinétique de population, la demi-vie de l'élétriptan accrue, par rapport à celle observée chez les adultes plus jeunes, une augmentation statistiquement significative chez les personnes âgées, passant d'environ 4,4 à 5,7 heures (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers**).

L'administration d'élétriptan a entraîné une hausse de la tension artérielle plus importante chez les sujets âgés que chez les plus jeunes.

Sexe : Le sexe n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de l'élétriptan.

Race : D'après une comparaison des résultats des études pharmacocinétiques menées dans des pays occidentaux et au Japon, l'exposition à l'élétriptan est plus faible chez les volontaires de sexe masculin japonais que chez les hommes des pays occidentaux, la différence étant d'environ 35 %.

D'après l'analyse des données de pharmacocinétique de deux études cliniques, il n'existe pas de différence entre la pharmacocinétique de l'élétriptan observée chez les Blancs et celle observée chez les sujets d'autres races.

Cycle menstruel : Lors d'une étude menée chez 16 femmes en bonne santé, la pharmacocinétique de l'élétriptan est demeurée la même à toutes les phases du cycle menstruel.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique grave sur le métabolisme de l'élétriptan n'ont pas été évalués. Par contre, dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on observe une augmentation de 34 % de l'ASC et de 18 % de la C_{max} , ainsi qu'un allongement de la demi-vie (pour l'insuffisance hépatique grave, voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale : Dans une étude de pharmacologie clinique, une dose unique de 80 mg d'élétriptan a été administrée par voie orale à des sujets sains ($n = 6$) et à des sujets atteints d'insuffisance rénale grave ($n = 5$), modérée ($n = 5$) ou légère ($n = 6$). On n'a pas observé de variation cliniquement significative de la clairance du médicament chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Par contre, une hausse de la tension artérielle a été observée dans cette population. Dans ce groupe, l'élévation maximale de la tension artérielle systolique variait de 14 à 17 mmHg par rapport au début de l'étude, et l'élévation maximale de la tension artérielle diastolique variait de 14 à 21 mmHg. Les élévations étaient plus marquées que celles qui ont été observées chez les sujets sains (3 ou 4 mmHg) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés ELETRIPTAN pour administration orale contiennent chacun 24,2 mg ou 48,5 mg de bromhydrate d'élériptan, équivalant à respectivement 20 mg et 40 mg d'élériptan libre. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : AD&C jaune n° 6, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

ELETRIPTAN (comprimés de bromhydrate d'élériptan contenant l'équivalent de 20 mg ou de 40 mg d'élériptan libre). Les comprimés de 20 mg se présentent sous forme de comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur orange, gravés 8310 d'un côté et 93 de l'autre. Les comprimés de 40 mg sont de couleur orange, ronds, biconvexes, enrobés d'une pellicule, gravés 8311 d'un côté et 93 de l'autre. Ils sont offerts en boîtes de plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés chacune ou en flacons de polyéthylène de haute densité contenant 30 comprimés chacun.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

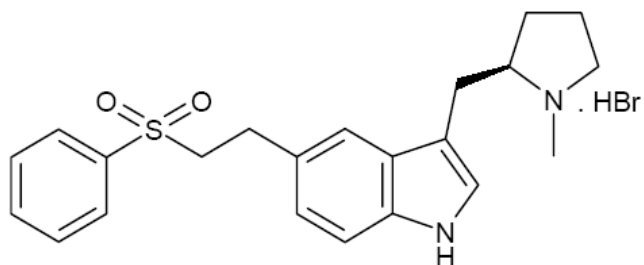
Dénomination commune : Bromhydrate d'élétriptan

Dénomination systématique : Bromhydrate de (R)-3-[(1-méthyl-2-pyrrolidiny)méthyl]-5-[2-phénylsulfonyléthyl]-1*H*-indole

Formule moléculaire : $C_{22}H_{26}N_2O_2S \cdot HBr$

Masse moléculaire : 463,43 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'élétriptan se présente sous forme de poudre de couleur blanche à blanchâtre légèrement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Le tableau ci-dessous présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de bromhydrate d'élétriptan à 40 mg — ELETRIPTAN et RELPAX^{MC} — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements menée chez 25 sujets à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique des médicaments.

| Élétriptan D'après les données mesurées Moyenne géométrique (moindres carrés) Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|---|--------------------|
| Paramètre | Produit testé* | Produit de référence† | Rapport [%] des moyennes géométriques (moindres carrés) | IC ₉₀ % |
| ASC _T (ng•h/mL) | 548,512 605,144 (47) | 552,401 616,629 (49) | 99,30 | 93,17 - 105,83 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 567,470 615,021 (50) | 570,911 639,418 (51) | 99,40 | 92,93 - 106,31 |
| C _{max} (ng/mL) | 88,970 98,148 (44) | 88,281 98,392 (48) | 100,78 | 90,79 - 111,87 |
| t _{max} [§] (h) | 1,24 (68) | 1,39 (94) | | |
| t _{1/2} [§] (h) | 5,01 (14) | 5,05 (14) | | |

* Comprimés pelliculés de bromhydrate d'élétriptan à 40 mg (Pro Doc Ltée, Canada).

† Comprimés Relpax^{MC} à 40 mg (Pfizer Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

L'efficacité des comprimés de bromhydrate d'élétriptan dans le traitement ponctuel de la migraine a été évaluée dans 7 études à double insu contrôlées par placebo menées chez un total de 5992 adultes. La dose utilisée dans les sept études était de 40 mg, mais six d'entre elles ont également évalué la dose de 80 mg et deux études comprenaient une dose de 20 mg.

Après la répartition aléatoire, les patients des sept études, tous des adultes, ont reçu le traitement en consultation externe. Constituée surtout de femmes (85 %), la population de ces études était principalement de race blanche (94 %). L'âge moyen des patients était de 40 ans (18–78 ans). Dans toutes ces études, les patients ont eu pour consigne de traiter une céphalée modérée ou intense. La réponse au traitement, définie comme le soulagement complet ou le passage d'une céphalée modérée ou intense à une céphalée légère, a été évaluée au plus tard dans les 2 heures ayant suivi la prise du médicament. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la disparition de la douleur et les symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie et phonophobie).

La durée de la réponse a été évaluée jusqu'à 24 heures après l'administration. En cas de céphalée persistante ou de récurrence, les patients étaient autorisés à prendre une deuxième dose dans les 2 à 24 heures suivant le traitement initial. La fréquence et l'heure d'administration de ces doses additionnelles de bromhydrate d'élétriptan ont également été consignées.

Dans toutes les études, le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de leur céphalée 2 heures après l'administration du produit était significativement plus élevé chez les sujets ayant reçu une dose ou l'autre de bromhydrate d'élétriptan que chez les patients ayant reçu le placebo. Le soulagement de la céphalée est survenu à peine 30 minutes après l'administration. Le tableau III présente un sommaire des taux de réponses observées deux heures après la prise du médicament dans ces études.

Tableau III — Pourcentage de patients adultes ayant obtenu une réponse (soulagement complet ou céphalée légère) dans les 2 heures ayant suivi le traitement dans chacune des 7 études cliniques contrôlées

| | Placebo | Bromhydrate d'élétriptan 20 mg | Bromhydrate d'élétriptan 40 mg | Bromhydrate d'élétriptan 80 mg |
|---------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Étude 160-314 | 23,8 % (n = 126) | 54,3 %* (n = 129) | 65,0 %* (n = 117) | 77,1 %* (n = 118) |
| Étude 160-305 | 19,0 % (n = 232) | s.o. | 61,6 %* (n = 430) | 64,6 %* (n = 446) |
| Étude 160-102 | 21,7 % (n = 276) | 47,3 %* (n = 273) | 61,9 %* (n = 281) | 58,6 %* (n = 290) |
| Étude 160-104 | 39,5 % (n = 86) | s.o. | 62,3 %* (n = 175) | 70,0 %* (n = 170) |
| Étude 160-307 | 20,6 % (n = 102) | s.o. | 53,9 %* (n = 206) | 67,9 %* (n = 209) |
| Étude 160-318 | 31,3 % (n = 80) | s.o. | 63,9 %* (n = 169) | 66,9 %* (n = 160) |
| Étude 160-103 | 29,5 % (n = 122) | s.o. | 57,5 %* (n = 492) | s.o. |

* p < 0,05 p/r au placebo
s.o. Sans objet

La comparaison des résultats d'essais cliniques distincts n'est jamais fiable. En effet, comme les études sont menées par des chercheurs différents à divers moments et dans des conditions différentes (dose, schéma posologique, etc.), qu'elles portent sur des groupes de patients différents et s'appuient sur des critères distincts ou des interprétations différentes des mêmes critères, on peut s'attendre à ce que l'évaluation quantitative de la réponse au traitement et le délai de réponse varient considérablement d'une étude à l'autre.

La durée des crises, le sexe des patients, la phase du cycle menstruel, l'emploi concomitant de l'œstrogénothérapie substitutive, de la contraception orale ou d'antimigraineux prophylactiques d'usage courant n'ont pas eu d'incidence sur l'efficacité des comprimés de bromhydrate d'élétriptan.

Du point de vue statistique, la proportion de patients ayant obtenu un soulagement complet 2 heures après l'administration du produit (disparition, au bout de deux heures, d'une douleur modérée ou intense au départ) était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu 20 ou 40 mg de bromhydrate d'élétriptan que chez les patients ayant reçu le placebo. Dans le cas des patients dont la migraine s'accompagnait initialement de photophobie, de phonophobie et de nausées, on a observé une réduction plus importante de la fréquence de ces symptômes après l'administration du bromhydrate d'élétriptan qu'après l'administration du placebo.

Les données des études contrôlées par placebo n^{os} 160-102, 160-104, 160-305, 160-307, 160-314, 160-318 montrent que le pourcentage de patients n'ayant pas connu de récurrence de leur céphalée dans les 2 à 24 heures suivant l'administration d'une dose de 20 mg, de 40 mg ou de 80 mg de bromhydrate d'élétriptan se chiffrait à respectivement 72 %, 77 % et 79 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études *in vitro*

Les études sur la fixation de radioligand ont montré que l'élétriptan possède une affinité élevée pour les récepteurs humains 5-HT_{1B} (pK_i : 8,00), 5-HT_{1D} (pK_i : 8,4) et 5-HT_{1F} (pK_i : 7,44). L'élétriptan a 4 à 8 fois plus d'affinité pour le récepteur 5-HT_{1D} humain que pour les autres, et autant d'affinité pour le récepteur 5-HT_{1F}.

Dans les études fonctionnelles, l'élétriptan, de par son effet agoniste partiel puissant à l'endroit des récepteurs 5-HT_{1D-like}, a entraîné une vasoconstriction de la veine et de l'artère basilaire isolées du chien. L'élétriptan est un puissant vasoconstricteur de l'artère basilaire (pCE₅₀ : 7,16), pour laquelle il est trois fois plus sélectif. La vasoconstriction en réponse à l'élétriptan est abolie par le GR 125,743, antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D} de puissance similaire. L'élétriptan a entraîné une vasoconstriction de l'artère cérébrale moyenne (ménagée) isolée de l'homme (pCE₅₀ : 7,6), mais son effet vasoconstricteur sur un segment isolé d'artère coronaire humaine s'est avéré nettement moins puissant (pCE₅₀ : 5,60).

Études animales

Comme on pouvait s'y attendre d'après les effets décrits ci-dessus, l'élétriptan présente *in vivo* une puissante activité agoniste à l'endroit des récepteurs 5-HT_{1D-like} et 5-HT_{1B}, agissant en l'occurrence sélectivement sur le lit vasculaire carotidien plutôt que sur les lits coronarien et fémoral. Ainsi, après l'administration intraveineuse d'une dose de 1 à 1000 µg/kg chez le chien anesthésié, l'élétriptan a produit une diminution dose-dépendante du débit carotidien, pour laquelle la DE₅₀ s'est établie à 12 µg/kg IV (diminution maximale de 44 % à la dose de 1000 µg/kg IV). Dans cette préparation, l'élétriptan n'a eu aucun effet sur le débit coronarien à des doses de 1 à 1000 µg/kg IV (DE₅₀ moyenne : 62,8 µg/kg IV), et il s'est révélé légèrement plus sélectif pour l'artère carotide que pour les vaisseaux coronariens. De même, l'élétriptan n'a pas d'incidence sur le débit artériel fémoral aux doses causant une réduction significative du débit carotidien.

L'élétriptan n'a causé aucune variation importante de la fréquence cardiaque aux doses étudiées, et seule la dose la plus élevée utilisée, soit 1000 µg/kg IV, a entraîné une augmentation, modeste (13,3 mmHg), de la tension artérielle.

Effets hémodynamiques

Cadrant avec son affinité élevée pour les récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F}, l'élétriptan réduit l'inflammation neurogène de la dure-mère chez le rat anesthésié et pourrait donc, de ce fait, prévenir un effet susceptible de causer la douleur et les symptômes ressentis par les sujets migraineux. Chez le rat, l'administration intraveineuse de doses d'élétriptan de 100 à 300 µg/kg entraîne une inhibition significative de l'extravasation des protéines plasmatiques provoquée dans la dure-mère par l'électrostimulation du ganglion trigéminal, mais non la dose de 30 mg/kg. De plus, lorsqu'une extravasation de protéines plasmatiques est en cours dans la dure-mère, l'élétriptan (100 µg/kg IV) permet d'entraîner une rétrocession de ce phénomène.

Chez le chien anesthésié et le chien conscient, l'élétriptan est sans effet hémodynamique aux doses entraînant une réduction efficace du débit carotidien. Par contre, en doses substantiellement plus élevées (p. ex. bolus IV de 1000 µg/kg, perfusion de 750 µg/kg pendant 15 minutes ou administration de 1,5 mg/kg par voie orale), il cause une élévation des tensions artérielles systolique et diastolique, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la dP/dt max. Exception faite d'une légère modification de l'amplitude des ondes T observée chez certains animaux après l'administration par voie intraveineuse (mais non par voie orale), l'élétriptan entraîne dans l'ensemble peu de variation de plusieurs des paramètres électrocardiographiques, voire aucune. Chez le chat anesthésié, l'administration intraveineuse de 1000 µg/kg d'élétriptan provoque l'effet contraire (baisse de la tension artérielle moyenne, de la fréquence cardiaque, de la pression ventriculaire gauche et de la contractilité du myocarde), ce qui, fort probablement, reflète une variation propre à cette espèce dans la réponse aux triptans.

Chez le chien, la perfusion IV de nitroglycérine (3 µg/kg/min pendant 10 minutes) contrecarre efficacement la vasoconstriction de l'artère coronaire provoquée par la perfusion intraveineuse d'une dose élevée d'élétriptan (20 µg/kg/min pendant 10 minutes). Il semble donc que la nitroglycérine soit un antidote approprié en cas de vasoconstriction coronarienne inopinée ou accidentelle associée à l'exposition à l'élétriptan.

L'élétriptan est bien toléré chez la souris (30 mg/kg PO et 10 mg/kg IV) et le rat (30 mg/kg PO). De plus, aucun effet sédatif ni altération de la fonction somatique et aucune interaction avec l'alcool ou la pentobarbitone n'ont été observés dans une série d'études pharmacologiques générales par suite de l'administration d'élétriptan à des doses orales ou intraveineuses de respectivement ≤ 10 mg/kg et ≤ 1 mg/kg, ou d'une exposition *in vitro* à des concentrations de 10 µM. L'élétriptan n'a pas eu d'effet inhibiteur envers les récepteurs bêta-adrénergiques, cholinergiques ou sérotoninergiques, et n'a eu aucune activité ganglioplégique.

L'absorption orale de l'élétriptan est rapide et élevée chez toutes les espèces. Le volume de distribution est plus élevé chez les rongeurs et le chien que chez l'être humain, en raison probablement du taux de liaison plus élevé aux protéines plasmatiques humaines. Chez le rat, la distribution tissulaire du produit radiomarqué cadre avec celle d'une base modérément lipophile. L'élimination de l'élétriptan s'effectue par les mêmes grandes voies du métabolisme oxydatif

chez toutes les espèces étudiées, si bien qu'aucun métabolite propre à l'être humain n'a été identifié. Chez toutes les espèces, l'être humain y compris, la majorité de la dose est excrétée en moins de 48 heures, principalement dans les fèces et les urines. Les divers métabolites plasmatiques sont semblables chez les animaux et l'être humain, et l'élétriptan inchangé demeure l'un des principaux composants chez toutes les espèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

| Études à doses uniques chez la souris et le rat | | | |
|---|------------------------|--|---------------------------|
| Voie d'administration | Espèce et souche | N ^{bre} d'animaux/sexe | DL _{min} (mg/kg) |
| IV | Souris suisse CD-1 | 5/dose | 12,5 – 20 |
| IV | Rats Sprague-Dawley CD | 5/dose, sauf à la dose de 12,5 mg/kg (2 M) | 12,5 – 20 |
| PO | Souris CD-1 | 2 – 5/dose | 100 – 100 |
| PO | Rats Sprague-Dawley | 2 – 5/dose | 100 – 100 |

Commentaires

Dans l'étude sur l'administration de l'élétriptan par voie intraveineuse, les doses de 20 et de 30 mg/kg ont causé le décès de 1 souris sur 10 et de 2 souris sur 4 respectivement, tandis que la dose de 20 mg/kg s'est avérée létale chez les 2 rats traités. L'administration des autres doses n'a entraîné aucun cas de mortalité et l'autopsie n'a rien révélé d'anormal.

Dans l'étude sur l'administration de l'élétriptan par voie orale, la dose de 100 mg/kg a été bien tolérée et par les souris, et par les rats ; aucun animal n'en est décédé. La dose de 1000 mg/kg s'est cependant avérée létale pour tous les animaux de chacune des espèces. Le décès, précédé d'une gamme étendue de signes cliniques graves, dont des convulsions, de la dyspnée et des tremblements chez la souris, et de la dyspnée, de la prostration, de la salivation, de la mydriase et des tremblements chez le rat, est survenu dans les 7 minutes suivant l'administration chez la souris et après 25 à 100 minutes chez le rat. La seule anomalie mise en évidence par l'autopsie, observée chez 3 des 4 rats ayant reçu la dose de 1000 mg/kg, a été une hémorragie gastrique, associée à un foyer de nécrose chez l'un d'entre eux.

Toxicité à long terme

Outre des cas isolés de mort tardive associés à l'administration de doses de 200 mg/kg ou plus, les signes cliniques observés chez les rats et les souris lors des études à doses répétées cadraient avec ceux observés pendant les études à doses uniques. Des effets indésirables modérés (réduction du gain pondéral) ont été observés à la dose de 100 mg/kg. Une augmentation du poids du foie a été observée à partir de 25 mg/kg, laquelle était associée à une hypertrophie centrolobulaire aux doses plus élevées. Une hypertrophie des follicules thyroïdiens a été observée à partir de 5 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les rats ayant reçu 50 mg/kg pendant 6 mois. À cette dose, l'exposition plasmatique est au moins 6,3 fois plus élevée que celle à laquelle donne lieu l'administration d'une dose maximale unique de 80 mg chez l'être humain.

Plusieurs médicaments, dont les agonistes des récepteurs 5-HT₁, se lient de manière réversible aux tissus riches en mélanine, y compris à la rétine, chez les rats pigmentés. La mise en évidence, par autoradiographie du corps entier, de radioactivité résiduelle dans la rétine des rats 24 heures après l'administration intraveineuse d'une dose unique d'élétriptan radiomarqué de 3 mg/kg témoigne de l'affinité de l'élétriptan et/ou de ses métabolites pour la mélanine.

L'élétriptan n'a pas causé de mortalité chez le chien. Témoignant, comme chez les rongeurs, des effets centraux de l'élétriptan, les signes cliniques typiques observés chez les chiens étaient l'incoordination des membres postérieurs, l'hyperventilation, l'hyperthermie et l'aboïement. Des opacités cornéennes passagères diffuses ou en foyer et unilatérales pour la plupart ont été observées au cours des premiers jours lors des études d'une durée de ≤ 1 mois, mais non lors des études subséquentes de 6 et 12 mois. À la dose sans effet de 2,5 mg/kg, l'exposition correspondait à peu près à celle qu'entraîne, chez l'être humain, l'administration de la dose quotidienne maximale recommandée. Le traitement a produit une élévation dose-dépendante de la tension artérielle systolique, qui est retournée à des valeurs quasi normales pendant les études de longue durée, ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque, qui a duré pendant toute la période de traitement.

Une fibrose myocardique minime ou légère a été diagnostiquée à l'issue d'un examen histologique chez 2 chiens qui recevaient la dose de 5 mg/kg depuis 1 mois et chez 1 chien ayant reçu 7,5 mg pendant 2 semaines, mais aucun cas n'a été observé dans les études de 6 et 12 mois. L'analyse de l'ÉCG a montré une inversion des ondes T négatives, qui ont pris une forme positive plus normale au cours de plusieurs études, dont celle de 6 mois, dans laquelle les chiens témoins ont également été touchés. Dans l'étude de 12 mois, c'est une augmentation de l'amplitude des ondes T qui a été observée. Durant cette étude et celle de 6 mois, on a réduit la dose de moitié au cours de la première semaine, afin d'éviter les modifications cardiovasculaires observées pendant l'étude de 1 mois. Dans l'étude de 6 mois, 1 chien sur 8 a présenté une ulcération gastrique dans chacun des groupes, qui recevaient respectivement les doses de 2,5 et 5 mg/kg. Cet effet a été jugé attribuable à la forte concentration locale d'élétriptan issue de la libération de la poudre sèche à partir de la capsule. Aucune altération des muqueuses n'a été observée pendant l'étude subséquentes de 12 mois dans laquelle le produit a été administré sous forme de comprimé (préparation pour usage clinique).

La dose sans effet a été établie à 4 mg/kg, ce qui correspond à une exposition environ 4,6 fois plus élevée que celle à laquelle donne lieu, chez l'être humain, l'administration d'une dose unique maximale de 80 mg.

Cancérogénicité : On a mené des études de cancérogénicité à vie d'une durée de 104 semaines chez des souris et des rats qui ont reçu de l'élétriptan dans leur ration alimentaire à des doses atteignant 400 mg/kg/jour. Chez le rat, l'administration d'une dose élevée de 75 mg/kg/jour a causé l'augmentation de la fréquence d'adénome des cellules de Leydig. On a évalué qu'à cette dose, l'exposition (ASC) au composé parent était environ 6 fois plus élevée que celle qu'entraîne chez l'humain la prise de la dose quotidienne maximale recommandée (DQMR) de 80 mg, et que l'exposition à la dose sans effet de 15 mg/kg/jour correspondait à 2 fois l'exposition atteinte chez l'humain après la prise de la DQMR. Chez la souris, l'administration d'une dose forte de 400 mg/kg/jour a causé l'augmentation de la fréquence d'adénome hépatocellulaire. On a évalué qu'à cette dose, l'exposition (ASC) au composé parent était environ 18 fois plus élevée que celle

qu'entraîne la prise de la DQMR chez l'humain, et qu'à la dose sans effet de 90 mg/kg/jour, l'ASC correspondait à environ 7 fois l'exposition consécutive à la prise de la DQMR chez l'humain.

Mutagenicité : L'élétriptan s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène lors des essais *in vitro* menés sur des bactéries ou des cellules de mammifères, comme en témoignent les résultats négatifs du test de mutation inverse d'Ames et du test de mutation génique sur des cellules CHO/HGPRT. L'élétriptan n'a pas eu d'effet clastogène d'après deux tests du micronoyau de souris effectués *in vivo*. Toutefois, les résultats des tests *in vitro* sur des lymphocytes humains ont été équivoques, car la fréquence de polyploïdie a augmenté en l'absence de S9, mais pas en présence de cet activateur métabolique.

Fonction sexuelle/reproduction

Les effets sur le poids des fœtus et des nouveau-nés ont été observés après l'administration de doses de 6 à 12 fois plus élevées que la DQMR de 80 mg chez l'humain (exprimée en mg/m²). L'augmentation des anomalies morphologiques a suivi l'administration aux rates de doses 12 fois plus élevées que la DQMR chez l'humain, et aux lapines, de doses environ égales à la DQMR (doses exprimées mg/m²).

Chez des rates gravides qui ont reçu l'élétriptan pendant l'organogenèse à raison de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour, l'administration de 100 mg/kg/jour (environ 12 fois la DQMR chez l'humain, calculée en mg/m²) s'est traduite par une baisse du poids des foetus et une augmentation de la fréquence des anomalies vertébrales et sternébrales. La dose de 100 mg/kg/jour était également toxique pour les mères, comme en a témoigné la baisse du gain pondéral de la mère pendant la gestation. La dose sans effet toxique sur le développement des rats, administrée aux mères pendant l'organogenèse, a été de 30 mg/kg et correspond à environ 4 fois la DQMR chez l'humain, calculée en mg/m².

Chez des lapines néozélandaises blanches qui ont reçu l'élétriptan à raison de 5, 10 ou 50 mg/kg/jour pendant toute l'organogenèse, l'administration de 50 mg/kg (environ 12 fois la DQMR calculée en mg/m²) a entraîné une baisse du poids des fœtus. La fréquence de fusion sternébrale et de déviation de la veine cave a augmenté dans tous les groupes traités. Aucune manifestation de toxicité maternelle n'est survenue, peu importe la dose. La dose sans effet toxique sur le développement des lapereaux, administrée aux lapines pendant l'organogenèse, n'a pas été établie, et la dose de 5 mg/kg correspond environ à la DQMR calculée en mg/m². Chez des rates qui ont reçu l'élétriptan à raison de 5, 15 ou 50 mg/kg/jour pendant la fin de la gestation et la lactation, l'administration de la dose de 50 mg/kg a entraîné une hausse de la mortalité intra-utérine et une baisse du poids des nouveau-nés. L'effet sur le poids des rats a persisté jusqu'à l'âge adulte. L'exposition au composé parent (ASC) à cette dose était environ 4 fois plus élevée que celle qui est atteinte chez l'humain après la prise de la DQMR. Cette dose de 50 mg/kg/jour a été légèrement toxique pour les mères, comme en témoigne une baisse minimale du gain pondéral maternel pendant la gestation. La dose sans effet toxique sur le développement des rats s'établissait à 15 mg/kg et se traduisait par une ASC relative au composé parent environ égale à l'ASC obtenue chez l'humain après la prise de la DQMR.

Altération de la fertilité : Pendant une étude de la fertilité et des premiers stades du développement embryonnaire menée sur des rats, on a administré des doses de 50, 100 et 200 mg/kg/jour, ce qui correspond, chez les mâles, à une exposition générale (fondée sur l'ASC) au composé parent respectivement égale à 4, 8 et 16 fois et, chez les femelles, à 7, 14 et 28 fois l'exposition liée à la DQMR chez l'humain. À la dose de 200 mg/kg/jour, on a observé une prolongation du cycle estral liée à l'allongement de l'estrus (d'après l'analyse des frottis vaginaux). On a également relevé une diminution statistiquement significative et liée à la dose du nombre moyen de corps jaunes par rate aux 3 doses, qui s'est traduite par une baisse du nombre moyen d'ovules implantés et de fœtus viables par rate. Cette observation incite à penser que l'élériptan inhibe partiellement l'ovulation. L'élériptan n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et aucun autre effet sur la fertilité des femelles.

RÉFÉRENCES

1. Diener HC, Jansen JP, Reches A, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine [Cafergot[®]] in the acute treatment of migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99-107.
2. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54:156-163.
3. Gupta P, Butler MD, Shepperson NB, et al. The in vivo pharmacological profile of eletriptan (UK-116,004): A potent and novel 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 2000;398(1):73-81.
4. Gupta P, Scatchard J, Napier C. Characterisation of the contractile activity of eletriptan at the canine vascular 5-HT_{1B} receptor. *Eur J Pharmacol* 1999;367(2-3):283-290.
5. Jackson NC. Experience with eletriptan (Relpax[™]). In: Humphrey P, Ferrari M, Olesen J, editors. The triptans: novel drugs for migraine (Frontiers in headache research series; v. 10). New York: Oxford University Press, 2001.
6. Johnson DE, Rollema H, Schmidt AW. Serotonergic effects and extracellular brain levels of eletriptan, zolmitriptan and sumatriptan in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2001;425(3):203-210.
7. Maassen Van Den Brink AM, van den Broek RWM, De Vries R, et al. Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. *Neurology* 2000;55(10):1524-1530.
8. Matthew N, Schoenen J, Winner P, et al. Comparative Efficacy of Eletriptan 40 mg versus Sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43:214-222.
9. Milton KA, Scott NR, Allen MJ, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT_{1B/1D} agonist eletriptan following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* 2002;42(5):528-539.
10. Morgan P, McCleverty P, McHarg A, et al. The relevance of hepatic intrinsic clearance and brain penetration on the doses used for 5-HT agonists (triptans) in the treatment of migraine. In: Humphrey P, Ferrari M, Olesen J, editors. The triptans: novel drugs for migraine (Frontiers in headache research series; v. 10). New York: Oxford University Press, 2001.
11. Napier C, Stewart M, Melrose H, et al. Characterisation of the 5-HT receptor binding profile of eletriptan and kinetics of [³H]eletriptan binding at human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. *Eur J Pharmacol* 1999;368(2-3):259-268.

12. Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, et al. Eletriptan vs sumatriptan. A double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002;59:1210-1217.
13. Shah AK, Harris SC, Greenhalgh C, et al. The pharmacokinetics and safety of single escalating oral doses of eletriptan. *J Clin Pharmacol* 2002;42(5):520-527.
14. Shah AK, LaBoy-Goral L, Scott N, et al. Pharmacokinetics and safety of oral eletriptan during different phases of the menstrual cycle in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41(12):1339-1344.
15. Sheftell F, Ryan R and Pitman V. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the U.S. *Headache* 2003;43:202-213.
16. Stark R, Dahlöf C, Haughie S, et al. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia* 2002;22(1):23-32.
17. Étude de biodisponibilité comparative à deux traitements menés chez des sujets en bonne santé ayant reçu une dose unique de bromhydrate d'élétriptan sous forme de comprimé à 40 mg. Étude terminée en décembre 2009. Données internes de Teva Canada Limitée.
18. Monographie de RELPAX^{MC} par Pfizer Canada Inc., Canada, Date de révision : 26 septembre 2013. Numéro de contrôle : 167621.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrELETRIPTAN (bromhydrate d'élétriptan)

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 ELETRIPTAN 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 ELETRIPTAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament porte le nom de ELETRIPTAN. Il appartient à une famille de médicaments antimigraineux appelés *agonistes des récepteurs 5-HT₁*.

ELETRIPTAN est un médicament conçu pour soulager les migraines et les symptômes qui l'accompagnent.

Les effets de ce médicament :

La migraine serait causée, croit-on, par une dilatation des vaisseaux sanguins dans le cerveau. ELETRIPTAN soulage la douleur et les autres symptômes de la migraine en rétrécissant ces vaisseaux.

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

ELETRIPTAN ne doit pas être utilisé de manière régulière dans le but de prévenir les crises migraineuses ou d'en réduire la fréquence. Ne prenez ELETRIPTAN que pour traiter une crise en cours. ELETRIPTAN ne doit pas être utilisé pour soulager un autre type de douleur que le mal de tête lié à la migraine.

Ne prenez pas ELETRIPTAN si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament (voir les sections **L'ingrédient médicamenteux est :** et **Les ingrédients non médicamenteux sont :**);
- vous faites de l'hypertension et votre pression est très élevée ou non maîtrisée;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie cardiaque;
- vous êtes atteint d'une grave maladie du foie;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un accident vasculaire cérébral, de troubles de la circulation sanguine, du syndrome de Raynaud ou d'un accident ischémique transitoire;
- vous avez pris l'un des médicaments suivants au cours des 72 dernières heures : kétoconazole , itraconazole , néfazodone , troléandomycine , clarithromycine , ritonavir et nelfinavir . Ces médicaments peuvent faire augmenter la concentration de ELETRIPTAN dans le sang, ce qui accroît

- le risque d'effets secondaires graves;
- vous avez pris l'un des médicaments suivants au cours des 24 dernières heures : n'importe quel autre « triptan », comme l'almotriptan , le sumatriptan , le naratriptan , le zolmitriptan et le rizatriptan , ou tout médicament contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide. Ces médicaments appartiennent à la même classe que ELETRIPTAN; c'est pourquoi si vous les prenez en même temps que ELETRIPTAN, le risque d'effets indésirables graves sera plus élevé.

À moins d'en avoir parlé avec votre médecin, ne prenez pas ELETRIPTAN si vous êtes enceinte ou pensez l'être, si vous essayez de le devenir ou si votre méthode de contraception est peu efficace.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le bromhydrate d'élétriptan.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : AD&C jaune n° 6, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polydextrose, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

Patients ayant une intolérance au lactose : Soyez avisé que ce produit contient du lactose.

Les formes pharmaceutiques sont :

ELETRIPTAN se présente sous forme de comprimés de

-20 mg : orange, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés 8310 d'un côté et 93 de l'autre.

-40 mg : orange, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés 8311 d'un côté et 93 de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La décision d'utiliser ELETRIPTAN doit être prise conjointement par vous et votre médecin, en fonction de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (comme l'hypertension, un taux de cholestérol élevé, l'obésité, le diabète, le tabagisme, des antécédents familiaux importants de maladie cardiaque, ou encore si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), mentionnez-le à votre médecin, afin qu'il vérifie si vous êtes exposé à un risque de maladie cardiaque et qu'il détermine si ELETRIPTAN vous convient.

Points importants à considérer avant de prendre

ELETRIPTAN : Si vous répondez **oui** à l'une ou l'autre des questions suivantes, ou si vous ne savez que répondre, parlez-en à votre médecin avant de prendre ELETRIPTAN.

- Êtes-vous enceinte? Pensez-vous que vous pourriez l'être? Essayez-vous de le devenir? Votre méthode contraceptive est-elle peu efficace? Allaitiez-vous?
- Éprouvez-vous ou avez-vous déjà éprouvé de la douleur ou une sensation de pression dans la poitrine (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au bras), des essoufflements, des battements cardiaques rapides ou irréguliers? Souffrez-vous d'angine?
- 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 déjà souffert du syndrome de Raynaud ou d'un accident ischémique transitoire?
- Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque, tels qu'hypertension, taux de cholestérol élevé, tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux importants de maladie cardiaque? Êtes-vous une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans?
- Avez-vous déjà été obligé de cesser de prendre ce produit ou tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'un autre problème?
- Prenez-vous un autre antimigraineux de la famille des agonistes des récepteurs 5-HT₁, almotriptan, sumatriptan/succinate de sumatriptan/naratriptan, sous forme de chlorhydrate/zolmitriptan/benzoate de rizatriptan ou d'autres antimigraineux contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide?
- Prenez-vous des antidépresseurs tels que des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme la sertraline, l'escitalopram ou la fluoxétine, ou encore des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), comme la venlafaxine ou la duloxétine?
- Avez-vous déjà ressenti un engourdissement d'un côté du corps pendant un mal à la tête?
- Avez-vous déjà fait de l'épilepsie ou eu des crises convulsives, ou en éprouvez-vous actuellement?
- Avez-vous ou avez-vous déjà eu une maladie du foie ou des reins?
- Votre mal de tête actuel est-il différent de vos migraines habituelles?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Avez-vous pris un des médicaments suivants au cours des 72 dernières heures ou prévoyez-vous en prendre un dans les 72 prochaines heures : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir? Ces médicaments peuvent entraîner une hausse de la quantité de bromhydrate d'élétriptan dans le sang, faisant ainsi augmenter le risque d'effets indésirables graves.

Si vous avez répondu **oui** à l'une ou l'autre des questions ci-dessus, parlez-en à votre médecin avant de prendre ELETRIPTAN.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables graves s'ils sont pris en concomitance avec ELETRIPTAN.

Ne prenez donc pas ELETRIPTAN si :

- vous avez pris l'un des médicaments suivants au cours des 72 dernières heures : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir;
- vous avez pris l'un des médicaments suivants au cours des 24 dernières heures : n'importe quel autre « triptan », comme l'almotriptan (Axert[®]), le sumatriptan (Imitrex[®]), le naratriptan (Amerge[®]), le zolmitriptan (Zomig[®]) et le rizatriptan (Maxalt[®]), ou tout médicament contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.

Demandez à votre médecin de vous donner des instructions sur la prise de ELETRIPTAN si vous prenez des antidépresseurs tels que des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'escitalopram ou la fluoxétine, ou encore des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), comme la venlafaxine ou la duloxétine. En effet, la prise concomitante de médicaments appelés triptans — comme ELETRIPTAN — et d'autres médicaments utilisés contre la dépression et les troubles de l'humeur — appelés ISRS ou IRSN — peut donner lieu à une réaction potentiellement mortelle connue sous le nom de syndrome sérotoninergique et dont les signes et les symptômes comprennent les manifestations suivantes : agitation, diarrhée, hallucinations, coma, perte de coordination, nausées, accélération des battements cardiaques, vomissements, hausse de la température corporelle, variations de la tension artérielle et exagération des réflexes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Chez l'adulte, la dose habituellement recommandée par le médecin est de 20 mg ou de 40 mg. Dans l'idéal, le médicament doit être pris dès l'apparition de la migraine, mais on peut aussi le prendre n'importe quand pendant la crise.

Les comprimés ELETRIPTAN doivent être avalés entiers, avec un verre d'eau.

Si vous avez pris une première dose de 20 mg, vous pouvez prendre une deuxième dose de 20 mg si le mal de tête revient, mais vous devez cependant attendre au moins 2 heures après avoir pris la première dose. Ne prenez pas plus de 40 mg par période de 24 heures.

Si la première dose ne soulage pas les symptômes, ne prenez pas d'autres doses pour la même crise.

Rappel : Ce médicament a été prescrit pour votre usage exclusif. Seul un médecin peut déterminer quels sont les patients qui

peuvent prendre ce médicament sans risque. N'en donnez donc jamais à une autre personne, car, même si elle a les mêmes symptômes que vous, ce médicament pourrait lui causer du tort.

Surdosage :

Si vous avez pris davantage de médicament que la dose recommandée par votre médecin, communiquez immédiatement avec ce dernier, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets indésirables à surveiller : Bien que la grande majorité des patients ayant utilisé le bromhydrate d'élétriptan n'ait éprouvé aucun problème important, vous devez savoir que les effets secondaires suivants pourraient se produire :

- **Sensation de douleur, de pression ou de serrement dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire ou les bras. Si cela vous arrive, parlez-en à votre médecin avant de prendre d'autres comprimés ELETRIPTAN. Si la douleur dans la poitrine est intense (semblable à une crise d'angine) ou qu'elle persiste, communiquez immédiatement avec votre médecin.**
- **Essoufflement, respiration sifflante, battements cardiaques perceptibles (palpitations), enflure du visage, des lèvres ou des paupières, éruption cutanée, bosses sous la peau, urticaire. Communiquez immédiatement avec votre médecin. Si de tels effets se produisent, cessez de prendre ELETRIPTAN, à moins d'indications contraires de votre médecin.**
- Sensation de faiblesse, étourdissements, envie de dormir ou somnolence, picotements, difficulté à avaler, nausées et douleurs ou crampes d'estomac.
- Somnolence chez certains patients. Étourdissements et somnolence ont également été signalés par certains patients qui prennent du bromhydrate d'élétriptan. Par conséquent, si vous éprouvez ces symptômes ou effets secondaires, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Si vous éprouvez d'autres malaises que ceux qui sont mentionnés dans ce feuillet, ou si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants. ELETRIPTAN peut être nocif pour les enfants.

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C.

Si votre médecin vous indique de cesser de prendre ELETRIPTAN, ou si la date de péremption du médicament est échue, rapportez les comprimés qu'il vous reste à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée
Laval, Québec
H7L 3W9

Dernière révision : le 4 juillet 2019

® Les marques de commerce mentionnées aux présentes sont celles de leurs propriétaires respectifs.