

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrBio-Rizatriptan ODT

Comprimés de Rizatriptan Benzoate désintégration orale, norme du fabricant
rizatriptan 5 mg et 10 mg (comme rizatriptan benzoate)

5-HT₁ Agoniste des récepteurs

**Traitement pour la
migraine**

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Montréal, Québec
H1P 3H8

Date de révision:
Le 15 décembre 2020

No de contrôle: 245699

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ.....	3
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	20
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	24
INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	28
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES	35

Pr **Bio-Rizatriptan ODT**

Comprimés de Rizatriptan Benzoate désintégration orale, norme du fabricant
rizatriptan 5 mg et 10 mg (comme rizatriptan benzoate)

PARTIE I : INFORMATIONS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Voie d'administration
orale

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adulte

Bio-Rizatriptan ODT est indiqué :

- chez les adultes dans le traitement des crises de migraine aiguë avec ou sans aura

Bio-Rizatriptan ODT n'est pas prévu pour le traitement prophylactique de la migraine ou pour être utilisé dans la gestion de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire (voir CONTRE-INDICATIONS). La sûreté et l'efficacité de benzoate de rizatriptan n'ont pas été établies pour l'algie vasculaire de la face, qui est présente chez une population plus âgée et avant tout masculine.

Enfants (<18 ans)

La sûreté et l'efficacité de Bio-Rizatriptan ODT n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans et son usage pour ce groupe d'âge n'est pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, populations et conditions spéciales).

Gériatriques (>65 ans)

La sûreté et l'efficacité de Bio-Rizatriptan ODT n'ont pas été adéquatement étudiées chez les individus de plus de 65 ans. Son usage dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

Bio-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents, symptômes ou signes de syndromes ischémiques cardiaque, vasculaire cérébral ou vasculaire périphérique, de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (en particulier tachycardie). De plus, les patients avec d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes (ex : athérosclérose, cardiopathie congénitale) ne devraient pas recevoir de Bio-Rizatriptan ODT. Les syndromes ischémiques

cardiaques incluent, mais ne sont pas limités à, l'angine de poitrine de tout type (ex : angine stable d'effort et formes d'angines angiospastiques comme l'angore de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique silencieuse.

Les syndromes vasculaires cérébraux incluent, mais ne sont pas limités à, tous les types d'AVC ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les syndromes vasculaires périphériques incluent, mais ne sont pas limités à, une affection intestinale ischémique ou le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Étant donné que le Bio-Rizatriptan ODT peut augmenter la pression sanguine, il est contre-indiqué chez les patients avec une hypertension incontrôlée ou sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bio-Rizatriptan ODT est contre-indiqué dans les 24h suivant un traitement avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle comme la dihydroergotamine ou le méthysergide.

Bio-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients avec des migraines hémiplégiques, ophtalmoplégiques ou basillaires.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO ou utilisation de rizatriptan dans les deux semaines après l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la MAO est contre-indiqué (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Étant donné qu'il n'y a pas de donnée disponible, Bio-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique grave.

Bio-Rizatriptan ODT est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à rizatriptan ou tout autre composant de la formulation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Bio-Rizatriptan ODT doit être utilisé uniquement lorsqu'un diagnostic clair de migraine a été établi.

Pour une attaque donnée, si un patient n'a pas de réponse à la première dose de rizatriptan, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré avant administration d'une seconde dose.

Effet psychomoteur :

Étourdissements, somnolence et asthénie/fatigue ont été observés chez certains patients durant des

tests cliniques avec du benzoate de rizatriptan (avoir EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients doivent être conseillées d'éviter de conduire une voiture ou de manipuler des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le **Bio-Rizatriptan ODT** ne les affecte plus de manière indésirable.

Troubles cardiovasculaires

Risque d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde et d'autres manifestations cardiaques indésirables. Le benzoate de rizatriptan a été associé à des douleurs thoraciques et/ou cervicales et oppressions qui peuvent ressembler à de l'angine de poitrine. Suivant l'usage d'antagonistes des récepteurs 5-HT₁, dans de rares cas ces symptômes ont été identifiés comme étant le résultat probable de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde. De rares cas de manifestations coronariennes ou d'arythmies ont eu lieu après l'utilisation d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₁ et peuvent donc aussi avoir lieu avec du benzoate de rizatriptan. À cause du potentiel de cette classe de composants (antagonistes 5-HT_{1B/1D}) de causer des vasospasme coronaire, Bio-Rizatriptan ODT ne doit pas être donné aux patients avec coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir CONTRE-INDICATIONS). Le Bio-Rizatriptan ODT ne doit pas être administré aux patients chez qui une coronaropathie non diagnostiquée demeure prévisible en raison de la présence de facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, ménopause physiologique ou chirurgicale et chez l'homme, âge supérieur à 40 ans), à moins que l'évaluation de la fonction cardiovasculaire indique avec suffisamment de certitude que le patient présente peu de risque de coronaropathie, d'ischémie myocardique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents graves. La sensibilité des techniques diagnostiques pour déterminer la présence d'une maladie cardiovasculaire ou toute prédisposition à un angiospasme coronarien est pour le moment inconnue. Le Bio-Rizatriptan ODT est contre-indiqué si l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents du patient, l'électrocardiographie ou tout autre examen révèlent un risque d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie, mais dont la fonction cardiovasculaire est satisfaisante à l'examen, la dose initiale de rizatriptan devrait être administrée au cabinet du médecin ou dans un établissement où le personnel et l'équipement sont adéquats. Comme il arrive que l'ischémie myocardique ne soit pas accompagnée de symptômes cliniques, un électrocardiogramme (ECG) devrait être envisagé dans l'intervalle qui suit la prise initiale de Bio-Rizatriptan ODT chez les patients présentant des facteurs de risque. Cependant, l'absence de réactions cardiovasculaires lors de la prise initiale de benzoate de rizatriptan n'exclut pas la possibilité d'observer ces manifestations lors des doses subséquentes.

Les personnes qui utilisent du Bio-Rizatriptan ODT de façon intermittente depuis de longues périodes, et qui présentent ou pourraient présenter l'un des facteurs de risque de coronaropathie mentionnés précédemment, devraient subir à intervalles réguliers une évaluation cardiovasculaire s'ils continuent à prendre du Bio-Rizatriptan ODT.

Si des symptômes d'angine surviennent après l'utilisation de Bio-Rizatriptan ODT un ECG devrait être réalisé afin de déceler la présence de modifications évoquant une ischémie.

La démarche systématique décrite ci-dessus vise à réduire la probabilité qu'un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée reçoive par mégarde du Bio-Rizatriptan ODT.

Un inconfort au niveau de la poitrine, du cou, de la gorge ou de la mâchoire (y compris une douleur, une oppression, une lourdeur ou un serrement) a été rapporté après la prise de rizatriptan. Comme les médicaments de cette classe peuvent causer un angiospasme coronarien, on devrait rechercher, avant d'administrer une dose additionnelle, la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à un angor de Prinzmetal chez les patients qui présentent, après la prise du médicament, des signes ou des symptômes rappelant une angine et procéder à une surveillance électrocardiographique du patient si des symptômes semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, les patients présentant après la prise de Bio-Rizatriptan ODT d'autres signes ou symptômes évoquant une diminution du débit artériel (tels un infarctus mésentérique ou un syndrome de Raynaud) devraient faire l'objet d'une évaluation en vue de déceler la présence d'une athérosclérose ou d'une prédisposition à un angiospasme (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Événements cardiovasculaires et décès reliés aux agonistes des récepteurs de la 5-HT₁

Le **Bio-Rizatriptan ODT** peut occasionner un angiospasme coronarien. Des événements cardiaques graves, tels un infarctus aigu du myocarde, des troubles importants du rythme cardiaque et la mort, ont été rapportés dans les quelques heures suivant l'administration d'agonistes des récepteurs de la 5-HT₁. Étant donné la vaste utilisation des agonistes des récepteurs de la 5-HT₁ dans le traitement de la migraine, la fréquence de ces événements demeure extrêmement faible.

Données obtenues avant la commercialisation de benzoate de rizatriptan

Des 4 200 patients traités au moyen d'au moins une dose orale de 5 mg ou de 10 mg de rizatriptan dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation de benzoate de rizatriptan, 33 ont présenté des anomalies à l'ECG. On a rapporté une douleur thoracique, accompagnée de modifications électrocardiographiques possibles de nature ischémique, chez un patient après l'administration d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan

Données obtenues après la commercialisation de benzoate de rizatriptan

Des événements cardiovasculaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de benzoate de rizatriptan. En raison de la nature non contrôlée de la surveillance après la commercialisation, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion de cas signalés qui étaient réellement attribuables au benzoate de rizatriptan, ni d'établir clairement un lien de cause à effet en ce qui a trait aux cas individuels.

Événements vasculaires cérébraux et décès reliés aux agonistes des récepteurs de la 5-HT₁

Une hémorragie cérébrale, une hémorragie sous-arachnoïdienne, un accident vasculaire cérébral et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été observés chez les patients traités au moyen d'un agoniste des récepteurs de la 5-HT₁, dont certains ont été fatals. Dans certains cas, il semble que le trouble vasculaire cérébral ait été l'événement initial, les agonistes ayant été administrés sur l'hypothèse erronée voulant que les symptômes soient attribuables à une crise migraineuse. Avant de traiter les céphalées migraineuses avec du Bio-Rizatriptan ODT chez les patients pour qui le diagnostic de migraine n'a pas été établi au préalable ou chez ceux qui présentent des symptômes atypiques, on devrait s'assurer d'éliminer la possibilité de tout autre trouble neurologique grave. Si un patient ne répond pas à la première dose, il convient de réévaluer le diagnostic avant qu'il prenne une deuxième dose. Il est important de noter que les patients atteints de migraine peuvent présenter un risque plus élevé d'événements vasculaires cérébraux (p. ex., accident vasculaire cérébral, hémorragie, accident ischémique transitoire).

Études pharmacologiques particulières réalisées avec un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ sur la fonction cardiovasculaire

Chez des sujets (n = 10) soumis à une angiographie en raison d'un diagnostic présomptif de coronaropathie, l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ a entraîné une augmentation de 8 % de la tension artérielle aortique, de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et de 8 % de la résistance vasculaire générale. En outre, une douleur ou une oppression thoracique légère a été rapportée par quatre sujets. Des augmentations significatives de la tension artérielle ont été observées chez trois des sujets (dont deux ont aussi rapporté un inconfort ou une douleur à la poitrine). Les résultats de l'angiographie diagnostique ont révélé que neuf sujets présentaient des artères coronaires normales, et qu'un autre était atteint d'une coronaropathie légère.

Dans une autre étude menée avec le même médicament, des patients migraineux (n = 35) ne présentant aucune maladie cardiovasculaire ont été soumis à une tomographie par émission de positrons dans le but d'évaluer la perfusion myocardique au moment où une dose de 1,5 mg leur était administrée par voie sous-cutanée en l'absence de crise migraineuse. On a noté une réduction de la réserve de vasodilatation coronarienne (~10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~20 %) et une diminution du flux sanguin myocardique hyperhémisé (~10 %). La portée de ces observations sur l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ n'est pas connue.

Le benzoate de rizatriptan n'a pas fait l'objet d'études de ce type. Toutefois, puisque les agonistes des récepteurs de la 5-HT₁ ont une pharmacodynamie commune, la possibilité de telles réactions cardiovasculaires devrait être envisagée lorsqu'un produit de cette classe médicamenteuse est prescrit.

Autres événements de type angiospastique

Les agonistes des récepteurs de la 5-HT₁ peuvent entraîner des réactions angiospastiques autres qu'un angiospasme coronarien. La vaste somme des données de post-commercialisation accumulées jusqu'à maintenant a montré qu'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ avait occasionné, quoique rarement, une ischémie vasculaire périphérique et une ischémie colique accompagnée d'une douleur abdominale et d'une diarrhée sanglante.

Augmentation de la tension artérielle

Une augmentation significative de la tension artérielle, y compris une crise hypertensive, a été observée, quoique rarement, chez des patients traités au moyen d'agonistes des récepteurs de la 5HT1 qui présentaient ou non des antécédents d'hypertension. Chez des hommes et des femmes jeunes et en bonne santé ayant reçu la dose maximale de benzoate de rizatriptan (10 mg toutes les deux heures pour un total de trois doses), on a rapporté une légère augmentation de la tension artérielle (environ 2-3 mmHg). Le rizatriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée, le benzoate de rizatriptan doit être administré avec prudence, car une augmentation transitoire de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique a été observée chez une faible proportion de patients.

Système endocrinien/métabolisme

Phénylcétonurie

On doit informer les patients atteints de phénylcétonurie que les Bio-Rizatriptan ODT renferment de l'aspartame, une source de phénylalanine. Les comprimés à dissolution orale à 5 mg et à 10 mg contiennent l'équivalent de 1,05 mg et de 2,10 mg de phénylalanine, respectivement.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Le rizatriptan doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, car on a observé chez ces patients une hausse d'environ 30 % des concentrations plasmatiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le rizatriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison de l'absence de données concernant ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques ou anaphylactoïdes) peuvent survenir, quoique rarement, chez les patients traités au moyen d'un agoniste des récepteurs de la 5-HT1 tel que le benzoate de rizatriptan. De telles réactions peuvent mettre en danger la vie du patient, voire être fatales. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus susceptibles de survenir chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à plusieurs allergènes. En raison de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, le benzoate de rizatriptan ne devrait pas être utilisé chez des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes apparentés des récepteurs de la 5HT1.

Système nerveux

On doit s'assurer d'éliminer la possibilité de tout autre trouble neurologique grave avant d'instaurer un traitement antimigraineux chez les patients pour qui le diagnostic de migraine n'a pas été établi au préalable ou chez ceux dont la céphalée diffère des crises habituelles. Il est arrivé, dans de rares cas, qu'un agoniste des récepteurs de la 5-HT1 ait été administré à des patients pour soulager une céphalée intense qui s'est subséquentement révélée être attribuable à une lésion

neurologique évolutive. Dans le cas de patients nouvellement diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine devrait être remis en question si la dose initiale de benzoate de rizatriptan n'entraîne aucun soulagement.

Troubles convulsifs

On doit user de prudence lorsqu'on administre du benzoate de rizatriptan à des patients présentant des antécédents d'épilepsie ou de lésions cérébrales abaissant le seuil convulsif. On a rapporté de très rares cas de convulsions après l'administration de benzoate de rizatriptan chez des patients présentant ou non des facteurs de risque ou des antécédents de convulsions (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit, Système nerveux).

Troubles ophtalmiques

Liaison aux tissus renfermant de la mélanine

La propension du rizatriptan à se lier à la mélanine n'a pas fait l'objet d'études. En raison de ses propriétés chimiques, le rizatriptan peut se lier à la mélanine et s'accumuler progressivement dans les tissus riches en mélanine (comme les yeux). L'utilisation prolongée du rizatriptan pourrait donc être toxique pour ces tissus. Aucune modification oculaire liée au traitement n'a toutefois été observée lors d'une étude de toxicité portant sur le rizatriptan d'une durée d'un an menée chez des chiens. Bien que la fonction oculaire n'ait pas été examinée de façon systématique au cours des études cliniques et qu'aucune recommandation particulière n'ait été émise à ce sujet, on doit tenir compte à long terme des effets possibles du rizatriptan sur l'œil.

Fonction rénale

Le rizatriptan doit être administré avec prudence aux patients dialysés, car on a observé chez ces patients une diminution de la clairance du rizatriptan entraînant une augmentation d'environ 44 % des concentrations plasmatiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant mettre la vie en danger ont été signalés pendant le traitement associant un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)/un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et un agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ (triptan). Si l'administration simultanée de benzoate de rizatriptan et d'un ISRS (p. ex., la sertraline, l'oxalate d'escitalopram et la fluoxétine) ou d'un IRSN (p. ex., la venlafaxine et la duloxétine) est justifiée sur le plan clinique, on doit surveiller attentivement le patient, plus particulièrement au début du traitement et en cas d'augmentation de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre une altération de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations et coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable et hyperthermie), des manifestations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie et incoordination) ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements et diarrhée) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Populations et situations particulières

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

Au cours d'études portant sur le développement de l'embryon et du fœtus, aucun effet tératogène n'a été observé au cours de l'organogenèse chez des rates et des lapines gravides traitées au moyen de doses équivalant à 337 fois et 168 fois, respectivement, la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Aux mêmes doses, le poids fœtal a toutefois diminué conjointement à une baisse du gain pondéral de la mère. La dose sans effet sur la croissance chez les rates et les lapines équivalait à 22 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Des études toxicocinétiques ont démontré le passage transplacentaire du médicament chez les deux espèces.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Le rizatriptan ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Effet défavorable sur la fécondité

Au cours d'une étude sur la fécondité menée auprès de rats, une modification des périodes de rut et un retard dans l'accouplement ont été observés chez les femelles recevant par voie orale une dose correspondant à 337 fois la dose maximale de 20 mg recommandée chez l'humain. La dose sans effet équivalait à 22 fois la dose maximale recommandée chez l'humain. Aucun effet défavorable sur la fécondité ou sur la capacité reproductrice n'a été observé chez les rats mâles traités au moyen de doses atteignant jusqu'à 825 fois la dose maximale recommandée chez l'humain.

Femmes qui allaitent : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Comme on sait que de nombreux médicaments le sont, on doit user de prudence chez les femmes qui sont traitées au moyen de benzoate de rizatriptan et qui allaitent. Le rizatriptan est largement excrété dans le lait des rates, à des taux atteignant au moins cinq fois les taux plasmatiques observés chez la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du benzoate de rizatriptan n'ont pas été établies

chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Populations particulières).

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité du benzoate de rizatriptan n'ont pas fait l'objet d'études adéquates auprès des patients de plus de 65 ans. Le risque d'effets indésirables pourrait être plus élevé chez les personnes âgées, puisqu'elles sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, un risque plus important de coronaropathie et des hausses de la tension artérielle possiblement plus marquées. Les études cliniques portant sur du benzoate de rizatriptan n'incluaient pas un nombre important de patients de plus de 65 ans (n = 17). Ce produit n'est donc pas recommandé pour ce groupe d'âge.

États pathologiques particuliers

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

Surveillance et analyses de laboratoire

Aucune analyse de laboratoire spécifique n'est recommandée pour évaluer les patients avant ou après le traitement au moyen du **Bio-Rizatriptan ODT**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables cardiaques graves, voire fatals, ont été rapportés à la suite de l'utilisation d'agonistes des récepteurs de la 5-HT₁. Ces effets sont extrêmement rares et la plupart sont survenus chez des patients qui présentaient des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Les effets rapportés comprennent un angiospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Utilisation de benzoate de rizatriptan dans les études cliniques contrôlées

Effets indésirables propres aux agonistes de la 5-HT₁

Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs de la 5-HT₁, le benzoate de rizatriptan a été associé à une sensation parfois intense de lourdeur, d'oppression, de serrement ou de douleur. Ces douleurs peuvent survenir entre autres, au niveau de la poitrine, de la gorge, du cou, de la mâchoire ou des membres supérieurs.

Sûreté aiguë

Les effets indésirables associés au rizatriptan ont été évalués dans le cadre d'études cliniques contrôlées regroupant plus de 3 700 adultes ayant reçu des doses uniques ou multiples de comprimés de benzoate de rizatriptan. Les effets indésirables rapportés le plus couramment au cours du traitement au moyen de benzoate de rizatriptan ont été de l'asthénie ou de la fatigue, de la somnolence, une sensation de douleur ou d'oppression et des étourdissements. Ces effets semblaient varier en fonction de la dose. Au cours des études de prolongation où les patients ont été traités pour de multiples crises pendant un an, 4 % des patients (59 sur 1 525) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables.

Les tableaux 1 dressent la liste respective des effets indésirables, indépendamment de leur relation avec le médicament (fréquence ≥ 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo), observés après la prise d'une dose unique des comprimés de benzoate de rizatriptan ou des comprimés à dissolution orale de benzoate de rizatriptan. La plupart des effets indésirables semblent être proportionnels à la dose. Les effets indésirables rapportés ont été observés dans le cadre d'études cliniques étroitement contrôlées et menées auprès de patients sélectionnés avec soin. La fréquence des effets indésirables indiquée dans ces tableaux peut varier dans la pratique courante ou dans les autres études cliniques étant donné que les conditions d'utilisation du médicament, le type de patients et la rigueur pour rapporter ces effets peuvent différer.

Tableau 1

Incidence (≥ 1 % et supérieur à un Placebo) des expériences négatives en adultes après une seule Dose de Rizatriptan benzoate comprimés ou un Placebo (avant Dose ultérieure) en Phase III des essais cliniques contrôlés[†]

	% des Patients		
	Placebo	Comprimés de Rizatriptan benzoate 5 mg	Comprimés de Rizatriptan benzoate 10 mg
Nombre de Patients	627	977	1167
Symptômes d'origine cardiaque	1,3	1,7	1,8
Sensations de membres supérieurs *			
Sensations de poitrine *	1,0	1,6	3,1
Cou/gorge/mâchoire Sensations *	0,6	1,4	2,5
Palpitations	0,2	0,9	1,0
Corps dans son ensemble			
Asthénie/Fatigue	2,1	4,2	6,9
Douleurs abdominales	1,0	1,7	2,2
Système digestif			
Nausée	3,5	4,1	5,7
Sécheresse de la bouche	1,3	2,6	3,0
Vomissements	2,1	1,6	2,3
Système nerveux			
Vertige	4,5	4,2	8,9
Somnolence	3,5	4,2	8,4
Maux de tête	0,8	1,8	2,1
Paresthésie	1,0	1,5	2,9
Tremor	1,0	1,3	0,3
Insomnie	0,3	1,0	0,3
Peau et des appendices de la peau			
Rinçage	1,0	0,6	1,1

* Le terme « sensations » englobe les effets indésirables décrits comme douleur, lourdeur, inconfort, pression constriction, étanchéité, chaleur/burning sensation, paresthésie, engourdissement, fourmillements, faiblesse et sensations étranges.

† Données provenant d'études 022, 025, 029 et 030.

Tableau 2

Fréquence (≥ 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo) des effets indésirables rapportés chez les adultes après l'administration d'une dose unique des **Rizatriptan benzoate gaufrettes** ou du placebo (avant l'administration d'une dose subséquente) au cours de la phase III des études cliniques contrôlées†

Nombre de patients
Symptômes pouvant être d'origine cardiaque Sensations au niveau de la poitrine* Sensations au niveau du cou/de la gorge/ de la mâchoire* Tachycardie Sensations au niveau des membres supérieurs* Palpitations
Organisme entier Asthénie/fatigue
Appareil digestif Bouche sèche Nausée Dyspésie Régurgitation acide Hypersalivation
Système musculosquelettique Lourdeur locale
Système nerveux Étourdissements Somnolence Céphalées Insomnie Paresthésie Hypoesthésie Diminution de l'acuité mentale Tremblements Nervosité
Appareil respiratoire

* Le terme « sensations » regroupe les effets indésirables désignant une douleur, un inconfort, une oppression, une lourdeur, une constriction, un serrement, une sensation de chaleur/de brûlure, une paresthésie, un engourdissement, des picotements, une faiblesse ou une autre sensation étrange.

† Données tirées des études 039 et 049.

Le rizatriptan benzoate a été généralement bien toléré. Les effets indésirables furent généralement modérés en intensité et passagers. Les fréquences des effets indésirables dans les essais cliniques n'ont pas augmenté lorsque trois doses ont été prises en 24 heures. Les incidences des effets indésirables n'ont pas été affectées par l'âge, le sexe ou la prise de médicaments prophylactiques. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'impact de l'origine ethnique sur l'incidence des effets indésirables.

Sécurité à long terme

Dans les études d'extension à long terme, un total de 1854 patients ont traité 16 150 crises de migraine avec des comprimés de rizatriptan benzoate 5 mg et 24 043 crises avec des comprimés de rizatriptan benzoate 10 mg sur une période de jusqu'à 1 an. En général, les types d'effets indésirables cliniques observés dans les études d'extension furent similaires à ceux observés dans les études de toxicité aiguë. Cependant, les incidences de la plupart des effets indésirables furent environ 3 fois plus élevées dans l'extension, comme attendu, sur la base du temps d'observation prolongé. Les effets indésirables les plus fréquents par crise (définis comme se produisant à une fréquence d'au moins 1 %) pour le rizatriptan benzoate 5 mg et 10 mg, respectivement, furent les suivants : nausées (3 %, 4 %), étourdissements (2 %, 2 %), somnolence (2 %, 4 %), asthénie/fatigue (2 %, 2 %), , maux de tête (1 %, 2 %), vomissements (1 %, < 1 %), douleur thoracique (< 1 %, 1 %) et paresthésie (< 1 %, 2 %). En raison de l'absence d'essais contrôlés par placebo dans les études d'extension, le rôle du rizatriptan benzoate en causalité ne peut être déterminé de manière fiable.

Autres événements observés en association avec l'administration de Rizatriptan Benzoate

Dans la section qui suit, les fréquences des effets cliniques indésirables moins fréquemment signalés sont présentées. Parce que les rapports comprennent les événements observés dans les études ouvertes, le rôle du rizatriptan benzoate dans leur lien de causalité ne peut être déterminé de manière fiable. Par ailleurs, la variabilité associée à la signalisation des effets indésirables, la terminologie utilisée pour décrire les effets indésirables, etc. limitent la valeur des estimations de fréquences quantitatives fournies. Les fréquences des effets sont calculées comme le nombre de patients ayant pris des comprimés de rizatriptan benzoate 5 mg et 10 mg dans les études de Phase II et III (n = 3716) et qui ont signalé un effet divisé par le nombre total de patients exposés au rizatriptan benzoate. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà dans le tableau précédent, ceux trop conventionnels pour être instructifs, et ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à la prise du médicament. Les effets sont par ailleurs classés dans les catégories de systèmes corporels et énumérés par ordre de fréquence décroissante en utilisant les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont ceux définis comme étant ceux qui se produisent chez au moins 1/100 patients ; les effets indésirables peu fréquents sont ceux qui se produisent chez 1/100 à 1/1000 patients ; et les effets indésirables rares sont ceux qui se produisent chez moins de 1/1000 patients.

Le corps dans son ensemble

Les sensations chaudes, les sensations froides/de frissons et les douleurs thoraciques furent fréquentes. La sensibilité thermique, l'œdème du visage, l'effet de la gueule de bois, la distension abdominale, l'œdème/un gonflement et le malaise furent rares. La fièvre, les effets orthostatiques et les syncopes furent rares.

Cardiovasculaire

Palpitation fréquente. La tachycardie, les extrémités froides, l'hypertension, l'arythmie et bradycardie furent peu fréquentes. Rares furent les angines de poitrine et hautes pressions artérielles.

Digestif

Diarrhée fréquente. Dyspepsie, soif, régurgitations acides, dysphagie, constipation, flatulence et œdème de la langue, peu fréquents. L'anorexie, appétit stimulé, gastrite, paralysie (langue), éructation et glossodynie rares.

Métabolique

Déshydratation peu fréquente.

Musculo-squelettiques

Faiblesse musculaire, raideur, myalgies, crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, et arthralgie furent rares.

Neurologiques et psychiatriques

L'hypoesthésie et une acuité mentale diminuée furent peu fréquentes. Nervosité, vertiges, insomnie, anxiété, dépression, euphorie, désorientation, ataxie, dysarthrie, confusion, troubles du rêve, anomalie de démarche, irritabilité, troubles de la mémoire, agitation, hyperesthésie, trouble du sommeil, trouble de la parole, migraine et spasmes furent peu fréquents. La dysesthésie, la dépersonnalisation, l'akinésie/bradykinésie, l'appréhension, l'hyperkinésie, l'hypersomnie et l'hyporéflexie furent rares.

Respiratoire

La dyspnée et la gêne pharyngée furent fréquentes. La pharyngite, l'irritation (nasale), la congestion (nasale), la sécheresse de la gorge, l'infection des voies respiratoires supérieures, le bâillement, la congestion respiratoire, la sécheresse nasale, l'épistaxis et les troubles des sinus furent peu fréquents. La toux, le hoquet, l'enrouement, la rhinorrhée, les éternuements, la tachypnée et l'œdème du pharynx furent rares.

Organes des sens

Perversion du goût fréquente. La vision brouillée, les acouphènes, la sécheresse oculaire, la brûlure oculaire, la douleur oculaire, l'irritation oculaire, la douleur auriculaire et les larmes furent peu fréquents. L'hyperacousie, la perversion de l'odorat, la photophobie, la photopsie, la démangeaison oculaire et le gonflement oculaire furent rares.

Peau et appendices de la peau

Les sueurs, le prurit, les éruptions cutanées et l'urticaire furent peu fréquents. L'érythème, l'acné et la photosensibilité furent rares.

Appareil génito-urinaire

Les bouffées de chaleur furent fréquentes. Les fréquences urinaires, la polyurie et troubles de la menstruation furent peu fréquents. Dysurie rare.

Le profil d'effets indésirables avec les comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate était similaire à celui observé avec les comprimés de rizatriptan benzoate.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Patients pédiatriques (6 à 17 ans)

L'innocuité de rizatriptan benzoate gaufrettes a été évaluée chez les patients pédiatriques (6 à 17 ans) dans un essai clinique contrôlé contre placebo, dans lequel 462 patients traitaient une crise de migraine unique avec rizatriptan.

Le tableau 3 répertorie les effets indésirables pour les patients pédiatriques indépendamment de la relation médicamenteuse (incidence ≥ 1 % et supérieure au placebo) après une dose unique de comprimés rizatriptan benzoate oraux dispersibles.

Tableau 3

Incidence (≥ 1 % et supérieure à un placebo) des effets indésirables chez des patients pédiatriques de 6 à 17 ans après une dose unique de gaufrettes de benzoate de Rizatriptan ou un placebo en essais cliniques contrôlés en phase III[†]

	% des Patients	
	Placebo	Plaquettes de benzoate de Rizatriptan
Nombre de patients	515	462
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	2,1	2,6
Troubles généraux et site d'administration		
Conditions		
Asthénie	0	1,1
Fatigue	1,7	2,4
Troubles du système nerveux		
Somnolence	2,5	2,8

* Le groupe de plaquettes de benzoate de Rizatriptan se réfère à la dose de 5 ou 10 mg.

† Données de l'essai clinique 082.

Autres effets observés en association avec l'administration de comprimés de rizatriptan Benzoate oraux dispersibles chez les patients pédiatriques

L'innocuité a été évaluée sur un essai de titration ouvert de 52 semaines, à bras unique, de comprimés de rizatriptan benzoate oraux dispersibles, dans lequel 606 patients pédiatriques 12 à 17 ans (432 traités pendant au moins 12 mois) étaient autorisés à traiter jusqu'à huit crises par mois. Le profil d'innocuité de cette étude de titrisation ouverte était conforme à celui observé dans l'essai clinique contrôlé (voir tableau 3). Dans cette étude, 151 patients (25 %) ont pris deux doses de comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate 10 mg dans un délai de 24 heures. Des effets indésirables liés au médicament ont été signalés pour 3 de ces patients et incluaient de la dyspnée, de la fatigue et des troubles abdominaux. Ceux-ci ont été jugés modérés en intensité par les enquêteurs.

Effets indésirables des médicaments post commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été signalés très rarement et la plupart ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de MAC : Ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés :

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

Système nerveux : syndrome de la sérotonine.

Crises épileptiques : De très rares cas de crises épileptiques après administration de rizatriptan benzoate ont été signalées chez les patients avec ou sans facteurs de risque ou des antécédents de crises épileptiques (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

Musculosquelettique : douleurs faciales.

Organes des sens : Dysgueusie.

Troubles vasculaires : Ischémie vasculaire périphérique.

Troubles gastro-intestinaux : Colite ischémique.

Toxicomanie et dépendance :

Bien que le risque d'abus de rizatriptan benzoate n'a pas été évalué précisément, aucun abus de, tolérance à, d'interruption, à ou de comportement de recherche de médicament n'a été observé chez les patients qui ont reçu du rizatriptan benzoate dans des essais cliniques ou leurs extensions. Les agonistes 5-HT_{1B/1D}, comme classe, n'ont pas été associés à l'abus des médicaments.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Médicaments contenant du cliviceps

Les médicaments contenant du cliviceps ont été signalés pour provoquer des réactions vasospastiques prolongées. Parce qu'il y a une base théorique prouvant que ces effets peuvent être additifs, la prise de médicaments contenant de l'ergotamine ou un type de cliviceps (comme de la dihydroergotamine ou du méthysergide) et du rizatriptan dans les 24 heures est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Le rizatriptan est principalement métabolisé par la monoamine oxydase, sous-type « A » (MAO-A). Dans une étude sur l'interaction médicamenteuse, lorsque des comprimés rizatriptan benzoate 10 mg ont été administrés aux sujets (n = 12) recevant un traitement concomitant avec l'inhibiteur sélectif et réversible MAO-A, moclobémide 150 mg 3 f/j, il y avait des augmentations moyennes d'ASC de

rizatriptan et C_{max} de 119 % et 41 %, respectivement ; et l'ASC du métabolite actif N-monodéméthyl de rizatriptan a augmenté de plus de 400 %. L'interaction devrait être plus importante avec les inhibiteurs irréversibles MAO. Les études d'interactions médicamenteuses n'ont pas été réalisées avec les inhibiteurs sélectifs MAO-B. La spécificité des inhibiteurs MAO-B diminue avec des doses plus élevées et varie selon les patients. Par conséquent, l'administration concomitante du rizatriptan chez des patients prenant des inhibiteurs MAO-A ou MAO-B est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Nadolol/Métoprolol

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses, les effets de doses multiples de nadolol 80 mg ou métoprolol 100 mg toutes les 12 heures sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 10 mg rizatriptan ont été évalués chez des sujets sains (n = 12). Aucune interaction pharmacocinétique n'ont été observées.

Contraceptifs oraux

Dans une étude de l'administration concomitante d'un contraceptif oral pendant 6 jours d'administration de rizatriptan benzoate (10 à 30 mg/jour) chez des volontaires femmes saines (n = 18), le rizatriptan n'a pas affecté les concentrations plasmatiques d'éthinyl estradiol ou de noréthindrone.

Autres agonistes 5-HT₁

L'administration de rizatriptan avec d'autres agonistes 5-HT₁ n'a pas été évaluée chez des patients souffrant de migraines. Parce que leurs effets vasospastiques peuvent être additifs, l'administration concomitante de rizatriptan et d'autres agonistes 5-HT₁ dans les 24 heures l'un de l'autre est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Propranolol

Le rizatriptan benzoate devrait être administré avec prudence chez les patients recevant du propranolol, puisque le comportement pharmacocinétique du rizatriptan pendant l'administration concomitante avec le propranolol peut être imprévisible. Dans une étude sur l'administration concomitante de propranolol 240 mg/jour et une dose unique de rizatriptan 10 mg chez des sujets adultes sains (n = 11), l'ASC plasmatique moyenne et le C_{max} de rizatriptan ont augmenté de 70 % et 75 %, respectivement, au cours de l'administration de propranolol. Chez un sujet, l'augmentation de l'ASC a été multipliée par 4 et le C_{max} par 5. Ce sujet ne se distinguait pas des autres sur la base des caractéristiques démographiques. L'ASC du métabolite actif N-monodéméthyl de rizatriptan n'a pas été affectée par le propranolol. (Voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine / Inhibiteurs de recapture de noradrénaline sérotonine et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés dans une expérience post-commercialisation pendant la prise combinée d'inhibiteurs de recapture de sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de recapture de noradrénaline (IRSN) et de triptans. (Voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

Dans une étude pharmacocinétique avec de la paroxétine et du rizatriptan, la paroxétine n'avait aucune influence sur les concentrations plasmatiques de rizatriptan.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées. Les aliments n'ont aucun effet significatif sur la biodisponibilité du rizatriptan mais retardent le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale d'une heure. Dans des essais cliniques, le rizatriptan benzoate a été administré sans tenir compte de la nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été étudiées.

Interactions médicament-laboratoire

Le rizatriptan benzoate n'est pas connu pour interférer avec les tests de laboratoire clinique couramment réalisés.

Interactions médicament-mode de vie

Les interactions avec le mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le Bio-Rizatriptan (rizatriptan benzoate) est recommandé uniquement pour le traitement aigu des crises de migraine. Les comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate ne doivent pas être utilisés de façon prophylactique.

Des essais contrôlés n'ont pas établi l'efficacité d'une seconde dose si la dose initiale est inefficace.

L'innocuité du traitement, en moyenne, plus de quatre maux de tête dans un délai de 30 jours n'a pas été établie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

ADULTES

COD de Bio-Rizatriptan Benzoate

La dose adulte unique recommandée est de 5 mg. La dose unique maximale recommandée est de 10 mg. On a constaté que la dose de 10 mg peut provoquer un effet plus important que la dose de 5 mg (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, études cliniques). Il convient donc de prévoir le choix de la dose sur une base individuelle, en considérant les avantages éventuels de la dose de 10 mg par rapport au risque potentiel d'augmentation des effets indésirables.

Pour les comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate, l'administration de liquide n'est pas nécessaire. Le comprimé oral dispersible est emballé dans un blister à l'intérieur d'un sachet en aluminium externe. Les patients doivent être informés de ne retirer le blister de la pochette extérieure que juste avant l'administration. L'emballage blister devrait ensuite être ouvert avec les mains sèches et le comprimé oral dispersible placé sur la langue, où il se dissoudra et sera avalé avec la salive.

Fréquence posologique

Les doses doivent être séparées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas prendre plus de 20 mg (comprimés) par 24 heures.

Patients recevant du propranolol

Une dose unique de comprimé oral dispersible de 5 mg de rizatriptan benzoate doit être prise. En aucun cas la dose quotidienne totale ne doit dépasser 10 mg / jour, prise en deux doses, séparées par au moins deux heures (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Insuffisance rénale

Chez les patients sous hémodialyse souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 2 ml/min/1,73 m²), l'ASC de rizatriptan était environ 44 % plus importante que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et conditions particulières). Par conséquent, si le traitement est jugé opportun chez ces patients, le comprimé oral dispersible de rizatriptan benzoate 5 mg doit être administré. La dose totale de 10 mg sur une période de 24 heures ne doit pas être dépassée. La prise de doses répétées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été évaluée.

Insuffisance hépatique

Le comprimé oral dispersible de rizatriptan benzoate est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) en raison de l'absence de données sur l'innocuité. Les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient environ 30 % plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et conditions particulières). Par conséquent, si le traitement est jugé opportun en présence d'une insuffisance hépatique modérée, le comprimé oral dispersible de rizatriptan benzoate 5 mg doit être administré. La dose totale de 10 mg sur une période de 24 heures ne doit pas être dépassée. La prise de doses répétées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée.

Patients souffrant d'Hypertension

Le Bio- Rizatriptan ODT est déconseillé chez les patients souffrant d'hypertension artérielle non contrôlée ou grave. Chez les patients souffrant d'hypertension contrôlée légère à modérée, le traitement doit être administré avec prudence à la dose efficace la plus faible.

SURDOSAGE

Pour la gestion d'une surdose présumée de médicament, adressez-vous à votre Centre antipoison régional.

Aucun surdosage de rizatriptan benzoate n'a été signalé au cours des essais cliniques chez les adultes.

Le rizatriptan 40 mg (administré soit en dose unique ou en deux doses avec un intervalle de 2 heures) a été généralement bien toléré chez plus de 300 patients adultes ; des étourdissements et de la somnolence ont été les effets indésirables les plus courants liés au médicament.

Dans une étude de pharmacologie clinique dans laquelle 12 sujets adultes ont reçu du rizatriptan, à la dose cumulée totale de 80 mg (donnée en quatre heures), deux sujets ont souffert de syncope et/ou de bradycardie. Un sujet, une femme âgée de 29 ans, a souffert de vomissements, de bradycardie et d'étourdissements trois heures après avoir reçu un total de 80 mg de rizatriptan (administré sur deux heures) ; un bloc AV de troisième degré, sensible à l'atropine, a été observé une heure après l'apparition d'autres symptômes. Le second sujet, un homme de 25 ans, a souffert d'étourdissements passagers, de syncope, d'incontinence et une pause systolique de 5 secondes (Moniteur ECG) immédiatement après une prise de sang douloureuse. La prise de sang a eu lieu deux heures après que le sujet avait pris un total de 80 mg de rizatriptan (administré sur quatre heures).

De plus, se fondant sur la pharmacologie du rizatriptan, l'hypertension ou autres symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient apparaître après un surdosage. La décontamination gastro-intestinale (c.-à-d., un lavage gastrique suivi de charbon actif) devrait être envisagée chez les patients soupçonnés de surdosage avec des comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate. La demi-vie d'élimination de rizatriptan est 2 à 3 heures (voir mode ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La surveillance clinique et électrocardiographique doit être poursuivie pendant au moins 12 heures, même si les symptômes cliniques ne sont pas observables.

Il n'y a pas d'antidote spécifique au rizatriptan. En cas d'intoxication grave, des procédures de soins intensifs sont recommandées, y compris en assurant et maintenant la perméabilité des voies respiratoires, garantissant une oxygénation et une ventilation adéquates, en suivant et assistant le système cardio-vasculaire.

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le rizatriptan benzoate est un agoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine $1B/1D$ (5-HT $_{1B/1D}$). Le rizatriptan se lie avec une forte affinité aux récepteurs clones humains 5-HT $_{1B}$ et 5-HT $_{1D}$. Il a une faible affinité pour les autres sous-types de récepteurs 5-HT $_1$ (5-HT $_{1A}$, 5-HT $_{1E}$, 5-HT $_{1F}$) et le récepteur 5-HT $_{7}$, mais n'exerce aucune activité significative sur 5-HT $_{2}$, 5-HT $_{3}$, les récepteurs alpha - et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou de benzodiazépine.

Les théories actuelles sur l'étiologie de la migraine suggèrent que les symptômes sont dus à une vasodilatation locale crânienne et/ou à la libération de peptides vasoactifs et pro-inflammatoires des terminaisons nerveuses sensorielles dans un système trigéminal activé. L'activité thérapeutique du rizatriptan dans la migraine peut probablement être attribuée aux effets agonistes des récepteurs 5-HT $_{1B/1D}$ sur les vaisseaux sanguins extracérébraux, intracrâniens qui se dilatent lors d'une crise de migraine et sur les terminaisons nerveuses dans le système trigéminal. L'activation de ces récepteurs provoque une constriction des vaisseaux crâniens, une inhibition de la libération de neuropeptides et une transmission réduite dans les voies de la douleur du trijumeau.

Pharmacocinétique

Absorption : Le rizatriptan est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue par voie orale moyenne du comprimé de rizatriptan est d'environ 45 %, et les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en environ 1 à 1,5 heures (T_{max}). La présence d'une migraine n'a pas semblé affecter l'absorption ou la pharmacocinétique de rizatriptan. Les aliments n'ont aucun effet significatif sur la biodisponibilité du rizatriptan mais retardent le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale d'une heure. Dans des essais cliniques, le rizatriptan benzoate a été administré sans tenir compte de la nourriture. La demi-vie plasmatique du rizatriptan chez les hommes et les femmes est en moyenne de 2-3 heures.

Lorsque le rizatriptan benzoate 10 mg a été administré toutes les 2 heures pour trois doses sur quatre jours consécutifs, les concentrations plasmatiques de rizatriptan à chaque jour étaient environ 3 fois supérieures à celles observées avec une dose unique de 10 mg et aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée de jour en jour.

La biodisponibilité et la C_{max} de rizatriptan étaient semblables après l'administration de comprimés de rizatriptan benzoate et de comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate, mais le taux d'absorption est légèrement plus lent avec des comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate. Dans une étude pharmacocinétique chez des adultes, le T_{max} médian était de 0,67 heures pour le comprimé de 10 mg et de 1,33 heure pour les comprimés oraux dispersibles 10 mg de rizatriptan benzoate. L'ASC de rizatriptan est environ 30 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Distribution : Le volume de distribution moyen est d'environ 140 litres chez les sujets hommes et de 110 litres chez les femmes. Le rizatriptan est très peu lié (14 %) aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : La route principale du métabolisme du rizatriptan passe par désamination oxydative de la monoamine oxydase-A (MAO-A) pour le métabolite de l'acide acétique acide indole, qui n'est pas actif au récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Le N-monodéméthyl-rizatriptan, un métabolite ayant une activité similaire à celle du composé parent au récepteur 5-HT_{1B/1D}, se forme à un moindre degré. Les concentrations plasmatiques de rizatriptan-N-monodéméthyl sont approximativement de 14 % de celles du composé parent, et il est éliminé au même rythme. Les autres métabolites mineurs, le N-oxyde, le composé 6-hydroxy et le conjugué de sulfate du métabolite hydroxy-6 ne sont pas actif au récepteur 5-HT_{1B/1D}.

Le rizatriptan n'est pas un inhibiteur des activités des isoformes 3A4/5 du cytochrome hépatique humain P450, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1 ; le rizatriptan est un inhibiteur compétitif ($K_i = 1400$ nM) du cytochrome P450 2D6, mais seulement à des concentrations élevées, cliniquement inutiles

Excrétion : La radioactivité totale de la dose administrée récupérée sur 120 heures dans l'urine et les fèces était de 82 % et 12 %, respectivement, après une administration orale unique de 10 mg de ¹⁴C-rizatriptan. Après administration orale de ¹⁴C-rizatriptan, le rizatriptan représente environ 17 % de la radioactivité plasmatique en circulation. Environ 14 % d'une dose orale est excrétée dans l'urine sous rizatriptan non modifié tandis que 51 % est excrétée sous forme de métabolite acide acétique acide indole, indiquant un métabolisme substantiel de premier passage.

Tableau 4
Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de Rizatriptan chez les Femmes (n = 12)

	Moyenne arithmétique (± ES)	
	Rizatriptan Benzoate Comprimés oraux dispersibles 5 mg	Rizatriptan Benzoate Comprimés oraux dispersibles 10 mg
ASC _(0-∞) (ng•hr/ml) ^a	33,2 ± 9,8	75,9 ± 24,7
C _{max} (ng/ml) ^a	11,1 ± 4,7	20,3 ± 7,9
T _{max} (hr)	1,6 ± 0,8*	2,5 ± 1,4*
t _½ (hr) ^b	1,6	1,7
Clairance plasmatique (ml/min) ^c	1121,2 ± 241,6	1099,3 ± 251,7
^a Effet-normalisé ^b Moyenne harmonique ^c Clairance plasmatique de dose de 1 mg stable, marquée-lourd I.V. de rizatriptan donnée simultanément avec la dose orale * P < 0,05 comparée à la forme de comprimé		

Populations et conditions particulières

Pédiatrie : L'ASC moyenne _{0-∞} et C_{max} de comprimés de rizatriptan benzoate (10 mg par voie orale) ont été environ 12 % et 19 % plus élevées chez les adolescents (n = 12) par rapport aux données historiques chez les adultes, respectivement.

Une étude de pharmacocinétique du rizatriptan a été réalisée en pédiatrie chez des patients migraineux 6 à 17 ans. Les expositions après administration de la dose unique de comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate de 5 mg à des patients pédiatriques pesant entre 20 et 39 kg (44-87 lb) ou de comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate 10 mg chez des patients pédiatriques pesant ≥ 40 kg (88 lb) étaient similaires à celles observées après l'administration de dose unique de comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate 10 mg à des adultes.

L'innocuité et l'efficacité du rizatriptan benzoate n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans et son utilisation dans ce groupe d'âge n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTION, Populations particulières et Conditions).

Dans une étude précédente randomisée et contrôlée contre placebo avec 291 adolescents migraineux (posologie sans tenir compte du poids corporel), âgés de 12 à 17 ans, l'efficacité des comprimés de rizatriptan benzoate (5 mg) n'était pas différente de celle d'un placebo.

L'efficacité des comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate chez les patients pédiatriques (12 à 17 ans) a été évaluée dans une autre étude multicentres, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, de groupes en parallèle (n = 570). En utilisant une stratégie de posologie basée sur le poids, les patients de 20 kg à < 40 kg ont reçu du rizatriptan 5 mg et les patients ≥ 40

kg ont reçu du rizatriptan 10 mg. Dans cette étude, on a observé une différence de 9 % entre le traitement actif et le placebo pour le critère primaire d'efficacité de soulagement de la douleur (réduction de la douleur modérée ou sévère à aucune douleur) 2 heures après le traitement (31 % sous rizatriptan contre 22 % pour le placebo ($p = 0,025$)). Aucune différence significative du critère secondaire de soulagement de la douleur (réduction de la douleur modérée ou grave à légère ou aucune douleur) n'a été constatée. La non-réactivité à l'acétaminophène et aux AINS n'a pas été prospectivement établie dans la population.

Gériatrie : La pharmacocinétique du rizatriptan chez des volontaires sains âgés non migraineux (âgés de 65-77 ans) était semblable à celle de jeunes volontaires non migraineux (âgés de 18 à 45 ans).

Sexe : L'ASC moyenne $_{0-\infty}$ et le C_{\max} de rizatriptan (10 mg par voie orale) sont environ 30 % et 11 % plus élevées chez les femmes comparativement aux hommes, respectivement, alors que le T_{\max} se produit à peu près en même temps.

Origine ethnique : Les données pharmacocinétiques n'ont révélé aucune différence significative entre les sujets afro-américains et caucasiens. L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du rizatriptan n'a pas été systématiquement évalué.

Insuffisance hépatique : Après administration orale chez des patients présentant une insuffisance hépatique provoquée par une cirrhose alcoolique légère à modérée du foie, les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient similaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, par rapport à un groupe témoin de sujets sains ; les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient environ 30 % plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS). Puisqu'il n'y a pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), le rizatriptan est contre-indiqué chez cette population (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de créatinine 10-60 ml/min/1,73 m²), l'ASC $_{0-\infty}$ de rizatriptan n'était pas significativement différente de celle des sujets sains. Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine < 2 ml/min/1,73 m²), toutefois, l'ASC pour le rizatriptan était environ 44 % plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés par voie orale de désintégration à température ambiante (15° C et 30° C) et les protéger de l'humidité.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION

Le patient devrait être informé qu'il ne doit pas enlever le blister du sachet en aluminium externe jusqu'à ce que le patient ne soit prêt à consommer les comprimés oraux dispersibles à l'intérieur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chacun des comprimés oraux dispersibles contient 5 mg ou 10 mg de rizatriptan (correspondant à 7,265 ou 14,53 mg de sel de benzoate, respectivement) et les ingrédients non médicinaux suivants : mannitol, silicate de calcium, crospovidone, aspartame, dioxyde de silicium colloïdal, fumarate de stéaryle sodique et arôme de menthe poivrée, et saveur de menthe poivrée comprend maltodextrine et féculé de maïs

Bio-Rizatriptan ODT 5 mg sont des comprimés blancs, ronds, plats au bord biseauté, gravés d'un « HP » sur une face et « 238 » sur l'autre. Chacun des comprimés oraux dispersibles est emballé individuellement dans un blister à l'intérieur d'un sachet d'aluminium (sachet). Disponible en emballages blister de 6 comprimés.

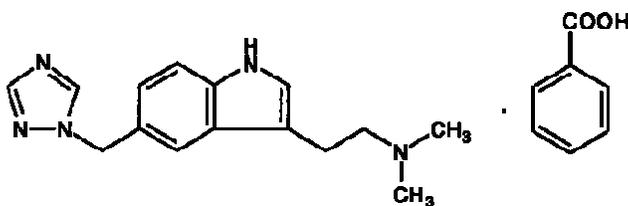
Bio-Rizatriptan ODT10 mg sont des comprimés blancs, ronds, plats au bord biseauté, gravés d'un « HP » sur une face et « 239 » sur l'autre. Chacun des comprimés oraux dispersibles est emballé individuellement dans un blister à l'intérieur d'un sachet d'aluminium (sachet). Disponible en emballages blister de 6 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	benzoate de rizatriptan
Nom chimique :	<i>N,N</i> -diméthyle-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1 <i>H</i> -indole-3- monobenzoate d'éthanamine
Formule moléculaire :	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ (Benzoate de rizatriptan) C ₁₅ H ₁₉ O ₅ (Rizatriptan)
Masse moléculaire :	Le poids moléculaire du benzoate de rizatriptan est 391,5 ;
Formule structurale :	



Propriétés psychochimiques :

Description : Le benzoate de rizatriptan est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.
Le benzoate de rizatriptan est soluble dans l'eau ; faiblement soluble dans l'éthanol (96 pour cent), légèrement soluble dans le chlorure de méthylène.

ESSAIS CLINIQUES

Une évaluation de la biodisponibilité orale relative du Bio- Rizatriptan ODT 10 mg avec celle du MAXALT-SMELT^{MD} Comprimés à dissolution orale 10 mg de (Merck Sharp & Dohme BV, Les Pays-Bas) administrés chez 28 sujets humains adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne dans le cadre d'une étude randomisée, en deux périodes, en deux traitements, en deux séances, croisée, à dose unique.

Rizatriptan (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Test *	Référence [€]	% Rapport des moyennes géométriques	90% d'intervalle de confiance
AUC _t (ng*h/ml)	109,17 111,84 (22,00)	115,01 118,68 (24,06)	94,91	91,32 – 98,65
AUC _{inf} (ng*h/ml)	110,52 113,19 (21,79)	116,251 119,91 (23,89)	95,07	91,53 – 98,75
C _{max} (ng/ml)	27,26 28,11 (25,51)	29,98 31,94 (37,49)	90,91	83,54 – 98,93
T _{max} [±] (h)	1,33 (0,53 – 3,00)	1,25 (0,50 – 3,00)		
T _{1/2} [§] (h)	2.20 (19.49)	2.31 (13.25)		

* Produit à expérimenter : Bio-Rizatriptan ODT 10 mg (Biomed Pharma)

[€]Produit de référence : Maxalt Smelt^{MD} 10 mg (Merck Sharp & Dohme BV., Les Pays-Bas)

[±] Exprimé comme la médiane (portée)

[§] Exprimé comme la moyenne arithmétique (% CV)

Résultats de l'étude chez les adultes

Plaquette de benzoate de rizatriptan L'efficacité de la plaquette de benzoate de rizatriptan dans le traitement aigu des crises de migraines chez les adultes a été établie dans le cadre de deux essais multicentriques, randomisés et contrôlés par placebo qui étaient similaires sur le plan de la conception aux essais des comprimés du benzoate de rizatriptan. Dans une étude (n=311), 2 heures après l'administration du produit, les taux de réponse de la céphalée chez les patients traités avec des plaquette de benzoate de rizatriptan étaient d'environ 66% pour le rizatriptan 5 mg et 10 mg, par rapport à 47% dans le groupe sous placebo. Dans une étude plus vaste (n=547), 2 heures après l'administration du produit, les taux de réponse de la céphalée étaient de 59% chez les patients traités avec des comprimés à dissolution orale du benzoate de rizatriptan 5 mg, et 74% après administration des comprimés de 10 mg, par rapport à 28% dans le groupe sous placebo. La réponse de la céphalée était statistiquement élevée moins de 30 minutes après l'administration des plaquette de benzoate de rizatriptan 10 mg. La dose de 10 mg était supérieure à 5 mg à 2 heures. La plaquette de benzoate de Rizatriptan de rizatriptan ont également allégé l'invalidité fonctionnelle, la nausée, la photophobie, et la phonophobie qui ont accompagné les crises de migraine.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamiques non cliniques

In Vitro

Rizatriptan s'est avéré être un agoniste sélectif aux récepteurs humains 5-HT_{1B} (IC₅₀ 11 nM) et 5-HT_{1D} (IC₅₀ 41 nM) avec l'activité réduite de 20 à 40 fois aux récepteurs 5-HT_{1A} grâce à la liaison des radioligands et des essais biologiques pharmacologiques fonctionnels.

Rizatriptan n'a aucune activité significative aux sous-types du récepteur 5-HT₂ ou 5-HT₃ ou aux récepteurs adrénergiques alpha et bêta, aux récepteurs dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou des benzodiazépines.

Rizatriptan a contracté les artères cérébrales isolées sur les humains (ménégée modérée) (micromolaire EC₅₀ 0,09) pourtant était sensiblement moins efficace en contractant les artères coronaires isolés sur les humains (micromolaire EC₅₀ 1,0) avec à une réponse maximale inférieure de 5,6 fois.

Le métabolite primaire du rizatriptan, dérivé de l'acide indole acétique, était dépourvu d'activité aux récepteurs humains 5-HT. Le métabolite mineur, l'activité conservée du monodesméthyl-rizatriptan aux récepteurs humains 5-HT_{1B} (IC₅₀ 19 nM) et 5-HT_{1D} (IC₅₀ 9 nM). Le métabolite 6-hydroxytryptamine du rizatriptan qui n'est observé qu'à de faibles niveaux chez l'homme avait une affinité de IC₅₀ 600 nM aux récepteurs adrénergiques à α 2a et de IC₅₀ 140 nM à α 2c.

In vivo

Rizatriptan a provoqué une vasoconstriction proportionnelle à la dose dans le réseau vasculaire de l'artère carotide chez les chiens anesthésiés (ED₅₀ 54 μ g/kg I.V. ; concentration plasmatique 16 ng/mL) avec une sélectivité pour la craniovasculature puisque les effets n'ont pas été observés dans l'artère coronaire jusqu'à ce que de fortes concentrations plasmatiques (>137 ng/mL) aient été atteintes. Chez les furets, le rizatriptan a provoqué une vasoconstriction dans l'artère carotide (ED₅₀ 20 μ g/kg I.V.) sans aucune preuve de tachyphylaxie à 3 doses consécutives de 15 μ g/kg I.V.

Rizatriptan a entraîné une inhibition proportionnelle à la dose de l'extravasation de la protéine plasmatique durale, et une transmission du signal central de la douleur trigéménée provoquée par la stimulation électrique du ganglion trigéméné ou de méninges chez les rats anesthésiés.

Le Rizatriptan (1,0 mg/kg P.O. ; concentration plasmiqne 317 ng/mL) était exempt d'effets cardiovasculaires chez des chiens conscients mais à des doses plus fortes (5 mg/kg P.O. ; concentration plasmiqne 1642 ng/mL) a entraîné des augmentations de la tension artérielle (~40 mmHg) et du rythme cardiaque (~80 beats/min) et une activation comportementale qui ont été maintenues pendant au moins 120 minutes.

Rizatriptan a entraîné une augmentation de 12% de la tension artérielle moyenne (mmHg) et une diminution de 16% du rythme cardiaque (battements/min) avec un prolongement de l'intervalle P.R. (90-103 msec) chez des chiens anesthésiés. Les intervalles QT sont demeurés inchangés.

Le Rizatriptan a empêché les augmentations de la tension artérielle provoquée chez des rats et des cobayes démyélinisés par la stimulation des nerfs sympathiques vasculaires pré-ganglioniques.

Le Rizatriptan a entraîné des augmentations du flux d'urine (0,46 à 0,83 mL/min), de l'excrétion de sodium (56-110 microEq/min) et de potassium (28-40 microEq/min) chez des chiens conscients. La filtration glomérulaire moyenne et les taux effectifs du débit plasmatique rénal sont demeurés inchangés.

Rizatriptan a entraîné une activation comportementale et la mydriase à des doses >2 mg/kg P.O.

Rizatriptan, chez des singes rhésus conscients, a entraîné une activation comportementale et des vomissements aux concentrations plasmiqnes de 260 ng/mL. Rizatriptan (7 mg/kg S.C.) a entraîné une hypothermie légère et des vomissements chez des saïmiris aux concentrations plasmiqnes élevées de 1546 ng/mL.

Pharmacocinétique des animaux

L'absorption des solutions orales de rizatriptan chez des rats et des chiens était rapide et élevée. Le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale était de 71 minutes chez des rats et de 26 minutes chez des chiens. L'absorption, telle que mesurée par l'excrétion urinaire relative de la radioactivité totale (le médicament et ses métabolites) après des doses administrées par voies orale et intraveineuse, était de 78% chez des rats et pratiquement complète chez des chiens. La biodisponibilité orale, telle que estimée par comparaison aux concentrations plasmatiques $AUC_{0-\infty}$ du rizatriptan après des doses administrées par voies orale et intraveineuse, était de 64% chez des rats et de 47% chez des chiens. Les divergences apparentes dans l'absorption et la biodisponibilité du rizatriptan sont conformes au métabolisme de premier passage modéré du médicament.

La pharmacocinétique du rizatriptan était généralement similaire chez des rats et des chiens. Les concentrations plasmatiques du rizatriptan ont baissé de façon biexponentielle avec des demi-vies terminales de 65 minutes chez des rats et de 72 minutes chez des chiens. La clairance plasmatique était rapide chez des rats (71 mL/min/kg) et des chiens (46 mL/min/kg). Les volumes de distribution à l'état de stabilité étaient de 4,3 L/kg chez des rats et de 3,2 L/kg chez des chiens. L'exposition systémique au rizatriptan est légèrement en hausse par rapport aux augmentations des doses orales chez des rats (3 et 10 mg/kg) et des chiens (1, 2 et 5 mg/kg).

La radioactivité était largement distribuée dans tout l'organisme après administration par voie orale ou intraveineuse d'une dose unique de 3 mg/kg de ¹⁴C-rizatriptan chez des rats. De façon générale, le schéma de distribution était similaire après administration par les deux voies. Les tissus avec des pourcentages de dose élevés étaient le foie, le rein, l'intestin grêle et l'estomac, alors que le cerveau contenait uniquement une quantité à l'état de trace de radioactivité. À 24 heures, les concentrations tissulaires des équivalents du rizatriptan avaient baissé à l'état de traces hormis dans des organes impliqués dans l'élimination (c.-à-d., le foie, le rein et la voie gastro-intestinale). Sur une période de 24 heures, les récupérations de la radioactivité dans les contenus gastro-intestinaux et les excréments étaient de 85% et de 96% des doses administrées par voies intraveineuse et orale, respectivement.

Des études de toxicocinétique ont démontré un transfert placentaire élevé de rizatriptan chez des rates en gestation et des lapines gravides et un transfert élevé de lait chez des rates lactantes (voir la rubrique TOXICOLOGIE, Reproduction).

Rizatriptan était mal lié aux protéines plasmatiques de la souris, du rat, du lapin, du chien et de l'homme et la liaison était indépendante de la concentration dans la plage de 50-5000 ng/mL. La fraction libre était de 81% chez la souris, 82% chez le rat, 73% chez le lapin, 88% chez le chien et 86% chez l'homme.

Les voies du métabolisme de rizatriptan chez des animaux de laboratoire (rat, souris, lapin, chien) sont similaires à celles qui sont présentes chez l'homme, et comprennent la désamination oxydative, l'hydroxylation aromatique suivie de la sulfatation, de la N-oxydation et de la N-déméthylation.

De façon générale, il n'y avait pas de différences significatives dans le métabolisme qualitatif de rizatriptan chez les rongeurs et les êtres humains en ce qui concerne la fréquence des doses (doses orales uniques ou multiples), l'importance de la dose (doses pertinentes sur le plan thérapeutique ou toxicologique) ou le sexe. Toutefois, l'ampleur du métabolisme variait selon l'espèce. Rizatriptan et ses métabolites étaient éliminés principalement par voie rénale, bien que l'excrétion biliaire jouait également un rôle chez les rats. Rizatriptan a subi un métabolisme plus efficace chez les chiens et les êtres humains lorsqu'il a été comparé à deux espèces de rongeurs, moins de 15% de doses orales

ont été excrétés dans l'urine sous forme inchangée. Le dérivé de l'acide indole acétique de rizatriptan était le métabolite le plus important chez toutes les espèces étudiées bien que le N-oxyde similaire était également un métabolite important chez les rats et les chiens.

Chez les rats, les voies urinaires et biliaires ont contribué à l'élimination du rizatriptan et ses métabolites, alors que chez les chiens et les êtres humains, l'excrétion rénale était la principale voie d'élimination. En conséquence, l'excrétion d'une dose de rizatriptan administrée par voie intraveineuse chez les rats était de 58% dans l'urine et de 23% dans les selles, alors que celle de la dose administrée par voie orale était bien équilibrée entre l'urine (45%) et les selles (42%). À peu près la moitié (I.V.) et le tiers (p.o.) de la radioactivité urinaire représentait le rizatriptan alors que le reste fut divisé entre plusieurs métabolites. Chez les chiens, 75% de doses administrées par voies orale et intraveineuse ont été excrétées dans l'urine et 12-13% ont été excrétées dans les selles. La majorité de la radioactivité urinaire après l'une ou l'autre des voies d'administration représentait les métabolites alors que le médicament qui est demeuré inchangé représentait environ 7% (p.o.) et 21% (I.V.) de la radioactivité.

Pharmacodynamique chez l'humain

Chez des sujets jeunes de sexes masculin et féminin en bonne santé qui ont reçu des doses maximales du benzoate de rizatriptan (10 mg toutes les 2 heures pour trois doses), de légères augmentations de la tension artérielle (environ 2-3 mmHg) ont été observées. Ces légères, passagères augmentations de la tension artérielle n'étaient pas significatives sur le plan clinique. Pendant la surveillance à long terme des patients migraineux dans des études contrôlées, aucun effet constant sur la tension artérielle ou le rythme cardiaque n'a été observé.

Dans une étude chez des sujets de sexe masculin en bonne santé, le benzoate de rizatriptan 10 mg a provoqué une vasoconstriction périphérique légère, passagère (mesurée comme une augmentation de 5,1 mmHg du gradient de la tension artérielle systolique de l'orteil, du bras). En revanche, l'ergotamine administrée par voie intraveineuse (0,25 mg) a provoqué une augmentation de 14,6 mmHg du gradient de la tension artérielle systolique de l'orteil, du bras. Lorsque l'ergotamine et le rizatriptan ont été administrés conjointement, l'augmentation du gradient de la tension artérielle systolique de l'orteil, du bras était similaire à cela lorsque l'ergotamine était administrée seule.

Aucun changement n'a été observé dans des paramètres ECG mesurés lorsque deux doses de 10-mg du benzoate de rizatriptan, administrées séparément à l'intervalle de 2 heures, ont été étudiées chez 157 patients migraineux (tranche d'âge des 18 à 72 ans) lors d'une crise migraineuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose approximative LD₅₀ du rizatriptan administré par voie orale était de 700 mg/kg et 2227 mg/kg chez les souris et les rats, respectivement. Les valeurs approximatives LD₅₀ du rizatriptan administré par voie intraveineuses étaient de 89 et 141 mg/kg chez les souris et les rats, respectivement.

Toxicité chronique

Le potentiel de toxicité du rizatriptan a été évalué dans une série d'études de toxicité orales de doses répétées allant jusqu'à un an chez des chiens et des rats et allant jusqu'à 14 semaines chez des souris. Il n'y avait aucun résultat défavorable qui empêcherait l'administration du benzoate de rizatriptan aux niveaux posologiques thérapeutiques recommandés chez les humains.

Carcinogénèse

Le potentiel cancérigène du rizatriptan a été évalué dans une étude de 106 semaines chez des rats et dans une étude de 100 semaines chez des souris aux doses orales allant jusqu'à 125 mg/kg/jour (625 fois la dose humaine de 10 mg ou de 0,2 mg/kg). Ces doses ont entraîné des marges d'exposition (rapports de l'ASC) allant jusqu'à 600 et 400 fois chez les rats et les souris, respectivement, supérieures à l'exposition systémique humaine à une dose thérapeutique de 10 mg

(0,2 mg/kg). Aussi bien pour des rats et que pour des souris, aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée avec l'augmentation des doses de rizatriptan.

Mutagenèse

Rizatriptan, avec et sans activation métabolique, n'était ni génotoxique, ni mutagénique, ni clastogène dans toutes les études de toxicité génétiques *in vitro* et *in vivo*, notamment : la mutagenèse microbienne, les essais *in vitro* d'aberrations chromosomiques, les essais *in vitro* de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79, un essai *in vitro* d'éluion alcaline/des hépatocytes de rats, et un essai *in vivo* d'aberrations chromosomiques sur la moelle osseuse des souris.

Reproduction

Aucun effet secondaire sur la fertilité ou la fonction reproductrice, et aucune toxicité fœtale ou aucune malformation n'a été observée chez des rats femelles et mâles (sauf une légère diminution du poids corporel à une dose élevée) ayant reçu des doses orales de rizatriptan allant jusqu'à 100 et 250 mg/kg/jour, respectivement (500 et 1250 fois la dose humaine de 10 mg ou de 0,2 mg/kg). Par ailleurs, aucun effet secondaire sur des paramètres reproducteurs n'a été décelé au début ou à la fin de la gestation, ou pendant la période de lactation. Ces doses ont fourni des marges d'exposition supérieures à 900 fois au-dessus de l'exposition systémique humaine, conformément au rapport de l'ASC dérivé de quantités de médicaments de rats maternels par rapport aux humains traités avec une dose de 10 mg (0,2 mg/kg). Le transfert placentaire élevé s'est produit, comme attesté par des taux plasmatiques fœtaux de rats de 20 à 40% des taux plasmatiques maternels. Le transfert élevé de lait s'est produit, et a entraîné des taux de lait de rats qui étaient 5 fois, ou supérieurs, aux taux plasmatiques maternels. Bien qu'une exposition maternelle, fœtale et néonatale élevée au rizatriptan s'est produite dans ces études, aucun effet secondaire lié au traitement n'a été observé sur la survie F1, le développement, le comportement, la fonction reproductrice, ou l'histologie testiculaire, tout comme aucun effet secondaire n'a été observé dans la progéniture F₂.

Aucun effet secondaire sur le développement, et aucune toxicité fœtale ou aucune malformation n'a été observée chez des lapines gravides (sauf une légère baisse du poids corporel aux doses élevées) qui ont reçu des doses orales de rizatriptan allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (250 fois la dose humaine de 10 mg ou de 0,2 mg/kg). Ces doses ont provoqué des taux élevés de médicaments maternels, entraînant une marge d'exposition de 475 fois, conformément au rapport de l'ASC dérivé des taux de médicaments administrés chez des lapins maternels par rapport aux humains traités avec une dose de 10 mg (0,2 mg/kg). Le transfert placentaire élevé s'est produit avec des tissus fœtaux de lapins atteignant 42 à 49 % des taux plasmatiques maternels.

Développement

Il n'y avait aucun effet secondaire sur le développement fœtal chez des rats ou des lapins exposés à

de très grandes quantités de la dose thérapeutique humaine de rizatriptan au début et à la fin de la gestation. Le transfert placentaire élevé de rizatriptan a été décrit par des taux plasmatiques et de tissus fœtaux.

RÉFÉRENCES

1. Goldberg MR, Lowry RC, Musson DG, Birk KL, Fisher A, DePuy ME, Shadle CR. Absence d'interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre le rizatriptan et la paroxétine. *J Clin Pharmacol* 1999;39:192-9.
2. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, Zhang Y, Assaid C, Mozley LH, Strickler N, Bachman R, Mahoney E, Lines C and Hewitt DJ. Efficacité et tolérabilité du rizatriptan chez des migraineurs pédiatriques : Résultats d'un essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo utilisant une nouvelle conception adaptative d'enrichissement.
3. Longmore J, Boulanger CM, Desta B, Hill RG, Schofield WN, Taylor AA. 5 Agonistes du récepteur 5-HT_{1D} et réactivité de l'artère coronaire humaine *in vitro* : comparaisons transversales de 5-HT et du sumatriptan avec le rizatriptan et L-741,519. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:431-41.
4. Longmore J, Razzaque Z, Shaw D, Davenport AP, Maguire J, Pickard JD, Schofield WN, Hill RG. Comparaison des effets vasoconstricteurs du rizatriptan et du sumatriptan dans des artères crâniennes humaines isolées : démonstration immunohistologique de l'implication des récepteurs 5-HT_{1B}. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:577-582.
5. Visser HW, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan par opposition au sumatriptan dans le traitement aigu de la migraine. *Voûte neurologique* 1996;53:1132-7.
6. Monographie de produit pour Maxalt RPD^{MD} (Gaufrettes de benzoate de rizatriptan) 5mg et 10mg, numéro de contrôle de la présentation 182185, date de révision : 9 avril 2015

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

BIO-RIZATRIPTAN ODT

**Benzoate de rizatriptan Comprimés à dissolution
orale, Norme du fabricant
rizatriptan 5 mg et 10 mg (sous forme de benzoate de
rizatriptan)**

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

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre BIO-RIZATRIPTAN ODT. Vous y trouverez un résumé de l'information concernant ce médicament. Ne la jetez pas. Conservez-la jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre ce médicament. Cette notice ne contient pas toutes les informations disponibles à propos de BIO-RIZATRIPTAN ODT. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous désirez obtenir toute information qui ne figure pas dans cette notice.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

BIO-RIZATRIPTAN ODT est le nom du médicament que vous prenez. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance de votre médecin. La décision d'utiliser BIO-RIZATRIPTAN ODT devrait être prise conjointement avec votre médecin, en tenant compte de vos préférences personnelles et de votre contexte médical. Vous devez aviser votre médecin si vous présentez un des facteurs de risque de maladie cardiaque (tension artérielle ou taux de cholestérol élevés, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie cardiaque, femme ménopausée ou homme de plus de 40 ans). Votre fonction cardiaque devrait être évaluée afin de déterminer si BIO-RIZATRIPTAN ODT est approprié dans votre cas.

Les raisons d'utiliser ce médicament

BIO-RIZATRIPTAN ODT est indiqué pour soulager les crises de migraine et les symptômes associés à la migraine chez les adultes.

BIO-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être pris de façon régulière pour prévenir la migraine ou réduire le nombre de crises. N'utilisez BIO-RIZATRIPTAN ODT que pour traiter une crise de migraine venant d'apparaître.

Les effets de ce médicament

On croit que les crises de migraine sont causées par une dilatation des vaisseaux sanguins à la surface du cerveau. BIO-RIZATRIPTAN ODT réduit le diamètre de ces vaisseaux et soulage la douleur et les autres symptômes reliés à la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre BIO-RIZATRIPTAN ODT si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du produit (voir plus loin la section **Les ingrédients non médicinaux**);
- vous êtes atteint d'hypertension grave ou non maîtrisée;
- vous souffrez d'une maladie du cœur ou avez déjà eu des troubles cardiaques;
- vous êtes atteint d'une maladie grave du foie;
- vous avez subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles des vaisseaux sanguins, y compris affection intestinale ischémique
- vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) tels que le moclobémide, la phénelzine, la tranlycypromine ou la pargyline, ou vous avez cessé un traitement au moyen d'un tel médicament depuis moins de deux semaines.

BIO-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être utilisé pour soulager une douleur autre que celle associée à la migraine.

BIO-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être utilisé dans les 24 heures suivant un traitement au moyen d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ tel que le sumatriptan (Imitrex*), le naratriptan (Amerge*) ou le zolmitriptan (Zomig*), ou d'un dérivé de l'ergot, tels l'ergotamine, la dihydroergotamine ou le méthysergide.

Veillez également consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

L'ingrédient médicinal

Benzoate de rizatriptan

Les ingrédients non médicinaux

Mannitol, silicate de calcium, Crospovidone, aspartame, dioxyde de silicium colloïdal, stéaryl fumarate de sodium et arômes de menthe poivrée.

Les formes posologiques

BIO-RIZATRIPTAN ODT 5 mg sont blancs, ronds, plats avec bords biseautés, marqué avec "HP" d'un côté et "238" de l'autre.

BIO-RIZATRIPTAN ODT 10 mg sont blancs, ronds, plats avec bords biseautés, marqué avec "HP" d'un côté et "239" de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous répondez OUI à l'une ou l'autre des questions ci-dessous ou si vous ne connaissez pas la réponse, consultez votre médecin avant de commencer à prendre BIO-RIZATRIPTAN ODT.

- Êtes-vous enceinte ? Pensez-vous être enceinte ? Tentez-vous de devenir enceinte ? Utilisez-vous une méthode de contraception qui n'est pas très fiable ? Allaitiez-vous ?
- **Présentez-vous ou avez-vous déjà présenté une douleur ou un serrement au niveau de la poitrine (pouvant s'étendre vers le cou, la mâchoire ou le bras), un essoufflement, des battements de cœur rapides ou irréguliers ? Souffrez-vous d'angine de poitrine ?**

- Avez-vous déjà souffert d'une maladie cardiaque ou vasculaire ? Avez-vous déjà subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ?
- **Présentez-vous un ou plusieurs facteurs de risque de maladie cardiaque : tension artérielle ou taux de cholestérol élevés, tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux importants de maladie cardiaque ? Êtes-vous ménopausée ou êtes-vous un homme de plus de 40 ans ?**
- Vous est-il déjà arrivé de devoir interrompre la prise de ce médicament ou de tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'une autre réaction défavorable ?

Pour soigner vos migraines, prenez-vous un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT₁ tels Imitrex* (succinate de sumatriptan/sumatriptan), Amerge* (chlorhydrate de naratriptan/naratriptan) ou Zomig* (zolmitriptan), ou un médicament à base d'ergotamine, de dihydroergotamine ou de méthysergide ?

- Prenez-vous un médicament contre la dépression, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'oxalate d'escitalopram et la fluoxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine et la duloxétine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ?
- Avez-vous déjà présenté un mal de tête accompagné d'un engourdissement d'un côté du corps ?
- Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert d'épilepsie ou de convulsions ?
- Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert d'une maladie du foie ou des reins ?
- Cette crise de migraine est-elle différente de celles dont vous souffrez habituellement ?
- Êtes-vous âgé de plus de 65 ans ?

Patients atteints de phénylcétonurie

Vous devez savoir que ce produit contient de la phénylalanine (un composant de l'aspartame). Chaque 5 mg de BIO-RIZATRIPTAN ODT contient 0,56 mg de phénylalanine et chaque dose de 10 mg de BIO-RIZATRIPTAN ODT contient 1,12 mg de phénylalanine.

Utilisation continue de BIO-RIZATRIPTAN ODT :

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

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous croyez ne pas pouvoir prendre BIO-RIZATRIPTAN ODT.

Utilisation de BIO-RIZATRIPTAN ODT pendant la grossesse

N'utilisez pas BIO-RIZATRIPTAN ODT si vous êtes enceinte, si vous croyez être enceinte, si vous tentez de devenir enceinte ou si vous utilisez une méthode de contraception peu fiable, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments contre la migraine, consultez votre médecin avant de commencer à prendre BIO-RIZATRIPTAN ODT. Votre médecin doit savoir si vous prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de médicaments délivrés sur ordonnance ou obtenus en vente libre.

Ne prenez pas BIO-RIZATRIPTAN ODT si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) tels que le moclobémide, la phénelzine, la tranlycypromine ou la pargyline, ou vous avez cessé un traitement au moyen d'un tel médicament depuis moins de deux semaines.

Demandez à votre médecin des directives sur l'utilisation de BIO-RIZATRIPTAN ODT si vous prenez un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'oxalate d'escitalopram et la fluoxétine, ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine et la duloxétine, pour traiter une dépression.

L'administration de médicaments de la classe des triptans, comme BIO-RIZATRIPTAN ODT, avec des ISRS ou des IRSN, des médicaments pour le traitement de la dépression et des troubles de l'humeur, peut causer un syndrome sérotoninergique, soit un trouble pouvant mettre la vie en danger. Parmi les signes et les symptômes du syndrome sérotoninergique, on compte, notamment, agitation, diarrhée, hallucinations, coma, perte de coordination, nausées, fréquence cardiaque rapide, vomissements, augmentation de la température du corps, variations de la tension artérielle et hyperréflexivité (exagération des réflexes).

À NOTER : N'oubliez pas que le médecin vous a prescrit ce médicament pour votre USAGE PERSONNEL. Seul le médecin peut déterminer qui peut l'utiliser de manière sécurisée. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes. L'état d'une autre personne présentant les mêmes symptômes que vous pourrait être aggravé par la prise de BIO-RIZATRIPTAN ODT.

Dose habituelle

Chez les adultes, la dose habituelle est de 5 mg ou de 10 mg, selon ce que vous a recommandé votre médecin. Le médicament devrait être pris dès l'apparition de la migraine, mais peut aussi être pris plus tard au cours de la crise.

Laissez le BIO-RIZATRIPTAN ODT dans son emballage jusqu'à ce que vous êtes prêt à le prendre. Ne pas pousser les comprimés à travers le blister; Plutôt, éplucher le blister avec les mains sèches et placez le comprimé sur votre langue. BIO-RIZATRIPTAN ODT se dissoudra rapidement et d'être avalé avec votre salive. Aucun liquide n'est nécessaire pour prendre le comprimé.

Une deuxième dose peut être prise si la migraine réapparaît. Cependant, vous devez attendre au moins deux heures avant de prendre une dose additionnelle. La dose maximale en l'espace de 24 heures est de 20 mg.

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

Dose excessive

Si vous pensez que vous avez pris trop BIO-RIZATRIPTAN ODT contactez votre santé professionnelle, service hospitalier d'urgence ou centre antipoison régional d'immédiatement, même s'il n'y a aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Bien que la majorité des patients traités au moyen de MAR-RIZATRIPTAN ODT n'aient pas subi d'effets secondaires significatifs, les effets suivants pourraient survenir:

Effets secondaires fréquents

- **Sensation de douleur, d'oppression ou de serrement au niveau de la poitrine, du cou, de la gorge, de la mâchoire ou des bras. Si un tel effet survient, consultez votre médecin avant de poursuivre la prise de benzoate de rizatriptan. Si la douleur à la poitrine est intense (elle peut être semblable à une crise angineuse) ou ne disparaît pas, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.**
- Fourmillements, bouffées de chaleur, lourdeur ou oppression, étourdissements, fatigue ou malaise. Mentionnez ces symptômes à votre médecin.
- Somnolence. Évitez de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine jusqu'à ce que la somnolence se soit dissipée.
- Battements de cœur rapides ou irréguliers. Si cet effet survient, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin avant de poursuivre la prise de MAR-RIZATRIPTAN ODT.

Effets secondaires peu fréquents

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

Effets secondaires rares

- Essoufflement, respiration sifflante, augmentation des battements cardiaques, gonflement des paupières, du visage, de la langue ou des lèvres, éruption cutanée, bosses, urticaire ou spasmes des vaisseaux sanguins

des membres, y compris froideur et engourdissement des mains et des pieds. Ces effets sont rares, mais en leur présence, cessez la prise de BIO-RIZATRIPTAN ODT et communiquez immédiatement avec votre médecin.

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

Effets secondaires très rares

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT				
Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Sensations de douleur, d'oppression ou de serrement au niveau de la poitrine, du cou,			✘
	Fourmillements, bouffées de chaleur, lourdeur ou oppression dans	✘		
	Maux de tête, étourdissements, fatigue, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, somnolence	✘		
Peu fréquents	Battements de cœur rapides ou irréguliers.			✘
	Apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un côté du corps (commençant souvent au niveau du bras).			✘
	Douleurs musculaires.			✘

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS S

Symptômes / effets	
Rares	Essoufflement, res de la langue ou de bosses, urticaire ou
	Douleur abdomina
Très rares	Convulsions. Spasmes de

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler que tout présumé des effets secondaires associés à l'utilisation des

produits de santé à (Health Canada) Santé Canada par :

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) pour plus d'informations sur la façon au rapport en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- Appelant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec Biomed Pharma au: 1-888-731-6703 ou info@biomed-pharma.ca.

Ce feuillet a été préparé par:
Biomed Pharma

Date de révision: 15 décembre 2020

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec BIO-RIZATRIPTAN ODT.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez vos médicaments dans un endroit sûr où les enfants ne peuvent pas l'atteindre. BIO-RIZATRIPTAN ODT peut être nocif pour les enfants. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver le comprimé de désintégration orale à température ambiante (15 ° C - 30 ° C) et protéger de l'humidité.

Si vous stockez BIO-RIZATRIPTAN ODT ne retirez pas la tablette de son emballage jusqu'à ce qu'elle soit consommée

Si votre médecin interrompt votre traitement, jetez les médicaments restants, à moins d'avis contraire du médecin.

N'utilisez pas les médicaments périmés; rapportez les quantités inutilisées à votre pharmacien afin qu'il en dispose de façon appropriée.