

MONOGRAPHIE

PrRELPA^{MD}

(comprimés de bromhydrate d'élétriptan)

Comprimés d'élétriptan dosés à 20 et à 40 mg

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Antimigraineux

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
30 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 278156

M.D. de Viatris Specialty LLC
BGP Pharma ULC, une société Viatris, licencié
© BGP Pharma ULC, 2023

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET CONSERVATION	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

PrRELPA^{MD}

(comprimés de bromhydrate d'élétriptan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ensemble des excipients
Orale	Comprimés dosés à 20 et à 40 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, laque d'aluminium jaune FD et C n° 6, stéarate de magnésium et triacétine

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Les comprimés RELPAX (bromhydrate d'élétriptan) sont indiqués pour le traitement ponctuel de la migraine avec ou sans aura chez l'adulte.

Les comprimés RELPAX ne doivent pas servir au traitement de fond (prophylactique) de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplegique, ophtalmoplégique ou basilaire (*voir CONTRE-INDICATIONS*). L'innocuité et l'efficacité des comprimés RELPAX n'ont pas été établies dans le traitement de l'algie vasculaire de la face (également appelée *céphalée de Horton*), qui touche surtout des hommes d'âge mûr.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de RELPAX chez l'enfant n'ayant pas été établies, son utilisation chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'expérience d'utilisation de RELPAX étant limitée chez les personnes âgées, l'emploi de ce produit n'est pas recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

CONTRE-INDICATIONS

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

Comme RELPAX peut occasionner une élévation de la tension artérielle, son emploi est contre-indiqué en présence d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4

RELPA est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant l'emploi de l'un des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. RELPA est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme 3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques CONTRE-INDICATIONS ou MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de leur monographie respective (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

La prise de RELPA est contre-indiquée dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'emploi d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁, ou d'un agent contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle comme la dihydroergotamine (DHE) ou le méthysergide.

RELPA est contre-indiqué en présence de migraine hémiplégique, ophthalmoplégique ou basilaire.

RELPA est contre-indiqué en présence d'une atteinte hépatique grave.

RELPA est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue à l'élétriptan ou à l'un des ingrédients non médicinaux qui entrent dans la composition de ce produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les comprimés RELPAX (bromhydrate d'élétriptan) ne doivent être administrés qu'en présence d'une migraine clairement diagnostiquée.

Céphalée d'origine médicamenteuse : L'abus d'antimigraineux a été associé à l'exacerbation des céphalées (céphalée d'origine médicamenteuse) chez les patients prédisposés. L'arrêt du traitement peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4

L'élétriptan est métabolisé par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4. RELPAX est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant l'emploi de l'un des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. RELPAX est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme 3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques CONTRE-INDICATIONS ou MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de leur monographie respective (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Système cardiovasculaire

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus ou d'autres accidents cardiaques : Comme c'est le cas pour les autres triptans, l'élétriptan a été lié à une douleur ou à une sensation d'oppression passagères dans la poitrine ou la gorge. Étant donné le risque d'angiospasm coronarien associé aux agonistes des récepteurs 5-HT₁, il ne faut pas administrer d'élétriptan en présence de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Il est fortement déconseillé d'administrer de l'élétriptan à des sujets chez qui on pourrait soupçonner la présence d'une coronaropathie non diagnostiquée en raison de certains facteurs de risque (p. ex., hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, lourds antécédents familiaux de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou naturelle, homme âgé de plus de 40 ans), à moins que l'évaluation clinique de la fonction cardiovasculaire ne révèle de façon satisfaisante l'absence quasi certaine d'atteinte coronarienne et d'ischémie myocardique ou d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente notable. La sensibilité des examens de dépistage des maladies cardiovasculaires ou de la prédisposition à l'angiospasm coronarien est modérée dans le meilleur des cas. Si, au cours de l'évaluation de la fonction cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient, le tracé électrocardiographique (ECG) ou tout autre examen révèlent des indices d'angiospasm coronarien ou d'ischémie myocardique, il faut s'abstenir d'administrer l'élétriptan (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Il se peut toutefois que ces évaluations ne permettent pas de dépister tous les cas de maladie cardiaque, et des accidents cardiaques graves tels que l'IM ou l'ischémie coronarienne sont survenus chez des patients, quoique très rarement, en l'absence de tout signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

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

On recommande aux patients qui emploient depuis longtemps et de façon intermittente des agonistes des récepteurs 5-HT₁ comme l'élétriptan et qui présentent les facteurs de risque coronarien décrits ci-dessus de se prêter périodiquement à l'évaluation de leur fonction cardiovasculaire tant qu'ils ont recours à l'élétriptan.

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

La démarche systématique décrite ci-dessus vise à réduire le risque d'exposer involontairement à l'élétriptan un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée.

Un malaise à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (incluant de la douleur, de la pression et une sensation de lourdeur et de serrement) a été signalé après l'administration d'élétriptan. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un angiospasme coronarien, si des signes ou des symptômes évocateurs d'angine apparaissent après l'administration d'élétriptan, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angine de Prinzmetal, avant d'administrer des doses supplémentaires, et réaliser une surveillance par ECG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une baisse du débit artériel, comme la colite ischémique ou le syndrome de Raynaud, après l'emploi d'élétriptan, justifie la réalisation d'épreuves visant à dépister une éventuelle athérosclérose ou prédisposition à l'angiospasme (*voir* CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS *et* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

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

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

RELPA ne devrait pas être prescrit aux patients souffrant d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles cardiaques liés à la présence de voies de conduction accessoires.

Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, on a fait état d'une sensation d'oppression, de douleur, de pression et de lourdeur dans la région précordiale, la gorge et la mâchoire après l'emploi des comprimés RELPAX (bromhydrate d'élétriptan). Ces effets qui touchent la poitrine, la gorge, le cou et la mâchoire n'ont pas été liés à des arythmies ou à des altérations ischémiques de l'ECG lors des essais cliniques.

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

Comme les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un angiospasme coronarien, si des signes ou des symptômes évocateurs d'angine apparaissent après l'administration de RELPAX, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angine de Prinzmetal, avant d'administrer des doses supplémentaires, et réaliser une surveillance par ECG si des manifestations semblables reviennent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une baisse du débit artériel, comme la colite ischémique ou le syndrome de Raynaud, après l'emploi de tout agoniste des récepteurs 5-HT₁, justifie la réalisation d'une évaluation plus approfondie (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Dans le cadre d'une étude angiographique des coronaires, on a comparé l'effet de doses suprathérapeutiques d'élétriptan (comparables à 2 x 80 mg en présence d'un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4) administrées en perfusion rapide à celui d'une dose normale de sumatriptan (6 mg administrés par voie sous-cutanée) et d'un placebo. Dans le groupe élétriptan, 8 rapports subjectifs ont fait état d'une vasoconstriction (comparativement à aucun dans les groupes sumatriptan et placebo). Cependant, la variation moyenne du diamètre de l'artère coronaire révélée par angiographie quantitative était semblable dans les trois groupes.

Faits observés depuis la mise sur le marché de l'élétriptan : Des cas d'infarctus du myocarde et de mortalité d'origine cardiaque ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, lourds antécédents familiaux de coronaropathie) ou ayant pris en concomitance, contrairement aux recommandations d'emploi, des doses thérapeutiques d'élétriptan avec d'autres triptans.

Étant donné la nature variable de la pharmacovigilance, il est cependant impossible d'affirmer catégoriquement que ces cas ont été causés par l'emploi de l'élétriptan et d'évaluer de manière fiable les liens de causalité dans chacun des cas.

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

On a rapporté des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'AVC et d'autres manifestations vasculaires cérébrales, dont certains ont causé la mort, chez des patients qui recevaient des agonistes des récepteurs 5-HT₁. Dans de nombreux cas, il semble possible que

l'accident ait précédé la prise du médicament et que l'on ait administré celui-ci en croyant à tort que les symptômes ressentis découlaient d'une migraine. Il convient de souligner que le patient migraineux peut être plus exposé à certains types de manifestations vasculaires cérébrales (p. ex., AVC, hémorragie, accident ischémique transitoire).

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

Chez des sujets (n = 10) à qui on a fait subir une angiographie, parce qu'on soupçonnait la présence d'une coronaropathie, l'administration d'une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée d'un agoniste de récepteurs 5-HT₁ a produit une hausse de 8 % de la tension artérielle aortique, une élévation de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et une élévation de 8 % de la résistance vasculaire générale. De plus, 4 sujets ont ressenti une douleur légère ou un serrement dans la poitrine. Des hausses cliniquement significatives de la tension artérielle ont été notées chez 3 sujets (dont 2 avaient aussi une douleur ou un malaise thoracique). L'angiographie à visée diagnostique a révélé que 9 sujets présentaient des artères coronaires normales et qu'un autre était atteint d'une maladie coronarienne non significative.

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

Autres accidents angiospastiques

Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des réactions angiospastiques autres que le spasme coronarien. On a rapporté des cas d'ischémie vasculaire périphérique et de colite ischémique accompagnée de douleurs abdominales et de diarrhée sanglante chez des patients qui prenaient ces agents.

Élévation de la tension artérielle

De rares cas d'élévation notable de la tension artérielle, pouvant aller jusqu'à la crise hypertensive, sont survenus chez des patients qui prenaient des agonistes des récepteurs 5-HT₁ à la dose recommandée, y compris l'élétriptan, et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension.

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

Pendant les études de pharmacologie clinique menées auprès de volontaires sains, la prise orale d'élétriptan (à des doses uniques d'au moins 60 mg) s'est révélée causer une élévation faible et passagère, mais fonction de la dose, de la tension artérielle, surtout diastolique, comme le laissait présager le mode d'action de cet agent et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Cet effet était plus prononcé en présence d'une atteinte rénale et chez les sujets âgés (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). La tension artérielle d'un patient atteint de cirrhose du foie s'est

élevée à 220/96 mmHg, 5 heures après la prise de 80 mg d'élétriptan. Cet effet lié au traitement a duré 7 heures.

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

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant être mortels ont été signalés au cours de l'usage concomitant d'un triptan et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si un traitement concomitant avec RELPAX et un ISRS (p. ex., fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex., venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, on recommande de surveiller étroitement le patient, en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent se manifester par une altération de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, fluctuation de la tension artérielle, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) ou par des symptômes digestifs (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée) (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Dépendance/tolérance

Bien que l'on n'ait pas évalué le potentiel toxicomanogène de RELPAX, on n'a observé aucun cas de comportement abusif, de tolérance ni de syndrome de sevrage après l'arrêt du traitement chez les patients qui avaient reçu RELPAX pendant les essais cliniques ou leurs volets de prolongation. Les agents de la classe des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} sont considérés comme dépourvus de potentiel toxicomanogène.

Fonction hépatique

Les effets d'une atteinte hépatique grave sur la biotransformation de l'élétriptan n'ont pas été évalués. RELPAX ne doit pas être prescrit aux patients qui présentent une atteinte hépatique grave (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

En présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on a observé une élévation de l'ASC (34 %), de la C_{max} (18 %) et un allongement de la demi-vie de l'élétriptan. Il n'est pas nécessaire de régler la dose d'élétriptan en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Fonction neurologique

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

Crises épileptiques : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'élétriptan à un patient ayant des antécédents de crises épileptiques ou qui présente des facteurs de risque tels que des lésions structurelles du cerveau, qui abaissent le seuil convulsif.

Fonction visuelle

Opacité cornéenne : Une opacité cornéenne passagère a été observée chez des chiens qui recevaient de l'élétriptan par gavage à raison d'au moins 5 mg/kg. Cet effet a été relevé pendant la première semaine de traitement, mais a disparu par la suite malgré la poursuite de celui-ci. À la dose sans effet chez le chien (2,5 mg/kg), l'exposition à l'élétriptan dépassait celle qu'on observe chez l'humain à la dose quotidienne maximale recommandée.

Toxicologie préclinique

Fixation aux tissus riches en mélanine : Chez des rats qui avaient reçu une dose unique d'élétriptan radiomarké par voie i.v. (3 mg/kg), le délai d'élimination de la radioactivité s'est avéré plus long dans la rétine, ce qui porte à croire que l'élétriptan ou ses métabolites se lient peut-être à la mélanine de l'œil. À cause du risque d'accumulation de l'élétriptan dans les tissus riches en mélanine au fil du temps, il est possible que l'emploi prolongé de l'élétriptan cause des effets toxiques dans ces tissus. On n'a toutefois observé aucune altération des yeux ou de la vue liée à l'emploi de l'élétriptan au cours d'une étude de toxicité d'une durée de 1 an portant sur le chien. Bien qu'on n'ait mené aucune surveillance systématique de la fonction oculaire pendant les essais cliniques et qu'on n'ait formulé aucune recommandation précise à ce sujet, le prescripteur doit être conscient de la possibilité d'effets à long terme sur les yeux.

Effet psychomoteur

On doit recommander aux patients d'éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines qui peuvent être dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient en mesure de juger si le médicament altère ou non leurs facultés.

Fonction rénale

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

Selon une étude de pharmacocinétique ayant porté sur l'administration d'une dose unique d'élétriptan, l'élimination de ce médicament ne varie pas de façon significative chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave; toutefois on a observé des élévations de la tension artérielle chez certains de ces patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévation de la tension artérielle, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Sensibilité/Résistance

Hypersensibilité : Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) sont survenues chez des patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital ou même être mortelles. En général, ce genre de réactions est plus susceptible de se produire chez des personnes ayant des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Compte tenu de la possibilité d'hypersensibilité croisée, RELPAX ne doit pas être administré à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'élétriptan n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il ne faut administrer RELPAX à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour la patiente l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Lors des études de toxicité pour la reproduction menées sur le rat et le lapin, l'administration d'élétriptan par voie orale a entraîné des manifestations de toxicité touchant le développement (baisse du poids des fœtus et des nouveau-nés) et une augmentation de la fréquence des anomalies morphologiques chez les fœtus.

Femmes qui allaitent : L'emploi de RELPAX chez la mère qui allaite exige la prudence.

L'élétriptan passe dans le lait maternel. Chez 8 participantes à une étude qui avaient reçu une dose unique de 80 mg, la quantité totale moyenne d'élétriptan récupéré en 24 heures dans le lait maternel correspondait à environ 0,02 % de la dose administrée. Le rapport entre les concentrations moyennes d'élétriptan dans le lait maternel et le plasma était de 1 sur 4, mais il variait considérablement d'une patiente à une autre. La courbe des concentrations en fonction du temps se comparait à celle des concentrations plasmatiques sur 24 heures, et il ne restait que de très faibles concentrations d'élétriptan dans le lait (moyenne de 1,7 ng/mL) pendant l'intervalle de 18 à 24 heures suivant l'administration. On n'a pas dosé le métabolite N-déméthylé actif dans le lait maternel.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des comprimés RELPAX n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent; par conséquent, l'emploi de RELPAX est déconseillé chez le patient de moins de 18 ans.

L'efficacité des comprimés RELPAX (40 mg) n'a pas été établie chez des sujets âgés de 11 à 17 ans qui participaient à un essai comparatif avec placebo et répartition aléatoire, portant sur 274 adolescents migraineux; on n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes traités. Le taux de soulagement de la céphalée était de 57 % 2 heures après la prise de comprimés RELPAX dosés à 40 mg et du placebo. Les effets indésirables observés étaient de nature similaire à ceux rapportés lors des essais cliniques chez l'adulte. L'emploi de RELPAX est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a administré de l'élétriptan qu'à 50 patients âgés de plus de 65 ans. La tension artérielle a augmenté dans une plus grande mesure chez ces patients que chez les sujets plus jeunes. L'élimination de l'élétriptan est semblable chez le sujet âgé et l'adulte plus jeune. La demi-vie de l'élétriptan est plus longue (passant d'environ 4,4 à 5,7 heures – différence

statistiquement significative), chez la personne âgée (65 à 93 ans) que chez l'adulte plus jeune (18 à 45 ans) (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). L'expérience d'utilisation de RELPAX étant limitée chez les personnes âgées, l'emploi de ce produit n'est pas recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Effets indésirables propres aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

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

Élévation de la tension artérielle

De rares cas d'élévation notable de la tension artérielle, pouvant aller jusqu'à la crise hypertensive, sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension. RELPAX est contre-indiqué en présence d'hypertension artérielle non maîtrisée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Au cours des essais cliniques de phases II et III portant sur le traitement de la migraine, les données d'innocuité ont été recueillies auprès de 6954 sujets qui avaient reçu de l'élétriptan et de 1376 sujets qui avaient reçu un placebo. Pendant le programme d'étude de pharmacologie clinique, 529 sujets ont reçu l'élétriptan et 219, un placebo.

Parmi les 5984 participants aux essais comparatifs avec placebo de courte durée qui ont reçu 20, 40 ou 80 mg de RELPAX pour le traitement d'une seule crise migraineuse, les effets indésirables les plus fréquents, liés à la dose ont été l'asthénie (7,2 %), les nausées (7,8 %), les étourdissements (5,7 %) et la somnolence (5,2 %).

Les effets indésirables survenus le plus souvent dans un sous-groupe de 7131 patients migraineux qui recevaient 20, 40 ou 80 mg d'élétriptan ou un placebo dans le cadre d'essais cliniques comparatifs menés partout dans le monde sont énumérés au tableau 1. Les effets indésirables survenus plus souvent dans le groupe traité par RELPAX que dans le groupe témoin et à une fréquence > 1 % figurent dans ce tableau. Ces données illustrent les résultats obtenus dans les

conditions de surveillance étroite qui prévalaient lors des essais cliniques, chez des sujets triés sur le volet. Ces fréquences estimatives peuvent différer de celles qu'on observe dans la pratique ou lors d'autres essais cliniques, car les conditions d'emploi, les habitudes en matière de signalement des effets indésirables et le type de patients traités peuvent être différents.

Les comprimés RELPAX sont généralement bien tolérés. La plupart des effets indésirables ont été légers et passagers à toutes les doses mises à l'essai. Pendant les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables n'a pas augmenté même quand le patient prenait jusqu'à 2 doses de RELPAX dans un délai de 24 heures. Pendant les essais cliniques comparatifs, la fréquence de ces effets n'a pas varié en fonction du sexe, de l'âge ou de la race des patients. L'administration concomitante d'autres médicaments fréquemment employés dans le traitement de fond de la migraine (p. ex., bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques, antidépresseurs tricycliques), l'estrogénothérapie substitutive et la contraception orale n'ont pas influé non plus sur la fréquence des effets indésirables.

Tableau 1. Effets indésirables survenus durant le traitement avec les 3 doses initiales de RELPAX et le placebo, chez au moins 1 % des sujets migraineux ayant participé aux essais cliniques comparatifs

	Placebo	20 mg	40 mg	80 mg
Nombre de patients	1559	536	2951	2085
Symptômes éventuellement d'origine cardiaque				
Sensations au thorax*	1,1	0,4	2,2	4,4
Sensations au cou, à la gorge, à la mâchoire*	0,2	0,2	1,4	2,2
Palpitations cardiaques	0,9	0,7	1,3	1,8
Sensations dans les membres supérieurs*	0,1	0,2	0,6	1,1
Effets sur le système nerveux				
Étourdissements	2,8	2,4	5,1	7,2
Somnolence	2,8	1,9	4,9	5,9
Sensations à la tête et à la face*	0,7	1,5	1,2	1,8
Céphalées	2,4	2,8	2,8	3,5
Hypertonie	0,2	0,9	0,6	1,8
Vertiges	0,5	0,2	0,4	1,8
Effets sur l'appareil digestif				
Douleurs et malaise abdominaux	0,7	0,9	1,7	2,2
Diarrhée	0,9	1,1	1,1	1,4
Douleurs et malaise digestifs	0,8	1,9	1,6	2,3
Hyposalivation	1,5	2,1	3,0	3,7
Nausées	7,8	3,9	6,9	10,4
Vomissements	5,7	0,6	3,0	4,0
Effets sur l'appareil locomoteur				
Atrophie, faiblesse et fatigue musculaires	0,5	0,2	0,8	3,0
Douleurs musculaires	0,4	1,1	1,5	2,9
Effets sur les oreilles, le nez et la gorge				
Signes et symptômes nasaux	0,6	0,9	1,0	1,5
Symptômes à la gorge et aux amygdales	0,4	1,3	1,4	2,4
Effets sur l'appareil respiratoire				
Infection virale	0,8	0,6	1,1	1,3

Autres effets non localisés				
Frissons	1,3	0,2	0,8	1,2
Malaise ou fatigue	1,9	2,6	4,5	9,4
Sensations	2,1	2,6	3,6	5,6
Transpiration	0,6	0,4	1,1	1,6

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

Autres effets indésirables liés à l'administration des comprimés RELPAX

La fréquence des effets indésirables moins souvent rapportés pendant les essais cliniques est énumérée ci-dessous par structure organique et ordre décroissant. Comme les déclarations font état d'effets survenus pendant les essais sans insu, le rôle causal du traitement ne peut être établi de façon catégorique. De plus, les évaluations quantitatives des fréquences sont de valeur limitée, en raison notamment de la variabilité des déclarations d'effets indésirables et de la terminologie servant à décrire ces effets. Le calcul des fréquences est égal au nombre de patients qui déclarent un effet divisé par le nombre total de participants (n = 4719) exposés à RELPAX. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà au tableau 1, ceux qui sont trop généraux pour avoir une valeur informative et ceux qu'on ne peut lier à l'emploi du médicament de façon certaine. Les effets indésirables fréquents sont ceux qui ont touché au moins 1 patient sur 100, les effets moins fréquents ont touché 1 patient par tranche de 100 à 1000, et les effets rares sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000.

Effets généraux : Fréquents : dorsalgie, douleur et frissons. Moins fréquents : malaise et œdème de la face. Rares : abcès, anomalie des épreuves de laboratoire, blessure accidentelle, choc, fièvre, gonflement abdominal, haleine fétide, hernie, hypothermie, moniliase, polyarthrite rhumatoïde, réaction allergique et syndrome grippal.

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

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

Systeme endocrinien : Rares : adénome thyroïdien, goitre et thyroïdite.

Systemes hématopoïétique et lymphatique : Rares : adénopathie, anémie, cyanose, leucopénie, monocytose et purpura.

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

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

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

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

Peau et annexes cutanées : Fréquent : transpiration. Moins fréquents : éruption, prurit et troubles cutanés. Rares : alopecie, décoloration cutanée, dermatite exfoliative, eczéma, éruption maculopapuleuse, hypertrophie cutanée, psoriasis, sécheresse cutanée et urticaire.

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

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

Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance post-commercialisation :

Appareil digestif : Colite ischémique.

Système nerveux : Syncope.

Système immunitaire : Réactions allergiques, parfois graves, y compris œdème angioneurotique.

Peau et tissus sous-cutanés : Prurit, éruption cutanée, urticaire.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Effets d'autres médicaments sur l'élétriptan

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 : Les résultats d'études in vitro ont indiqué que l'élétriptan est métabolisé par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4. Lors d'un essai clinique, on a constaté que la C_{\max} et l'ASC de l'élétriptan étaient multipliées par environ 3 et 6 respectivement quand cet agent était administré avec du kétoconazole, et que la demi-vie de l'élétriptan s'allongeait, passant de 5 à 8 heures et le T_{\max} , de 2,8 à 5,4 heures. Lors d'une autre étude clinique, on a constaté que l'administration concomitante d'érythromycine et d'élétriptan entraînait une multiplication par 2, environ, de la C_{\max} et par environ 4 de l'ASC de l'élétriptan. On a également constaté que l'administration concomitante de vérapamil et d'élétriptan entraînait une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC de l'élétriptan par des facteurs d'environ 2 et 3 respectivement, tandis que l'administration concomitante de fluconazole et d'élétriptan entraînait une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC de l'élétriptan par des facteurs d'environ 1,4 et 2 respectivement.

RELPA est contre-indiqué au moins 72 heures avant ou après l'emploi de l'un des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. RELPA est contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de médicaments dont le pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme 3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** ou **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de leur monographie respective (*voir* **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Kétoconazole : Lors d'un essai clinique, on a constaté que la C_{\max} et l'ASC de l'élétriptan étaient multipliées par environ 3 et 6 respectivement quand cet agent était administré avec du kétoconazole, et que la demi-vie de l'élétriptan s'allongeait, passant de 5 à 8 heures et le T_{\max} , de 2,8 à 5,4 heures (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Érythromycine : Lors d'une étude clinique, on a constaté que l'administration concomitante d'érythromycine et d'élétriptan entraînait une multiplication par 2, environ, de la C_{\max} et par 4, environ, de l'ASC de l'élétriptan. Cette exposition accrue à l'élétriptan s'est accompagnée d'un allongement de la demi-vie de cet agent, qui est passée de 4,6 à 7,1 heures (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Fluconazole : L'administration concomitante de fluconazole et d'élétriptan entraîne une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC de l'élétriptan par des facteurs d'environ 1,4 et 2 respectivement.

Vérapamil : On a également constaté que l'administration concomitante de vérapamil et d'élétriptan entraînait une augmentation de la C_{\max} et de l'ASC de l'élétriptan par des facteurs d'environ 2 et 3 respectivement.

Dérivés de l'ergot de seigle : Des réactions angiospastiques prolongées ont été liées à l'emploi des dérivés de l'ergot de seigle. Comme ces effets peuvent être additifs, il est déconseillé de prendre des agents contenant de l'ergotamine ou une substance apparentée (comme la dihydroergotamine [DHE] ou le méthysergide) et RELPA à moins de 24 heures d'intervalle (*voir* **MODE**

D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et CONTRE-INDICATIONS).

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L’emploi concomitant d’un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ dans les 24 heures précédant ou suivant la prise de RELPAX est déconseillé (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant être mortels ont été signalés au cours de l’usage concomitant d’un triptan et d’un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d’un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Propranolol : La C_{max} et l’ASC de l’élétriptan ont augmenté de 10 % et de 33 %, respectivement, après la prise de 80 mg de propranolol 2 fois par jour pendant 7 jours. Aucune élévation de la tension artérielle découlant d’une interaction entre les deux substances n’a été observée. Il n’est pas nécessaire de modifier la dose d’élétriptan chez le patient qui prend également du propranolol.

Inhibiteurs de la MAO : L’élétriptan n’est pas un substrat de l’enzyme monoamine-oxydase (MAO). On ne s’attend donc pas à ce que RELPAX interagisse avec les inhibiteurs de la MAO.

Effet de l’élétriptan sur d’autres médicaments

L’effet de l’élétriptan sur d’autres enzymes que celles du cytochrome P450 n’a pas été étudié. Les résultats d’études in vitro sur microsome hépatique humain donnent à penser que l’élétriptan a peu de pouvoir inhibiteur sur les isoenzymes 1A2, 2C9, 2E1 et 3A4 quand il est présent en concentrations allant jusqu’à 100 µM. Si l’élétriptan fortement concentré exerce un effet sur l’isoenzyme 2D6 (CI₅₀ d’environ 41 µM), cet effet ne devrait pas nuire à la biotransformation des autres médicaments quand l’élétriptan est pris aux doses recommandées. Aucune donnée tirée d’essais in vitro ou in vivo n’indique que l’emploi de l’élétriptan aux doses thérapeutiques cause l’induction des enzymes qui assurent la biotransformation des médicaments. La survenue d’interactions importantes sur le plan clinique entre l’élétriptan et les médicaments métabolisés par ces enzymes est donc peu probable.

Interactions médicament-aliment

L’ASC et la C_{max} de l’élétriptan sont plus élevées, d’environ 20 à 30 %, lorsque le produit est administré par voie orale avec un repas riche en lipides plutôt qu’à jeun.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre l’élétriptan et les produits à base d’herbe médicinale n’ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les interactions entre l’élétriptan et les épreuves de laboratoire n’ont pas été établies.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les comprimés RELPAX (bromhydrate d'élétriptan) doivent être pris le plus tôt possible après le début d'une crise migraineuse, mais sont également efficaces s'ils sont pris plus tard. Les comprimés RELPAX ne doivent pas servir au traitement de fond (prophylactique) de la migraine.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes (de 18 à 65 ans)

D'après les résultats d'essais cliniques comparatifs, des doses uniques de 20 ou de 40 mg sont efficaces dans le traitement ponctuel des crises migraineuses chez l'adulte. Une plus grande proportion de patients ont été soulagés après avoir pris une dose de 40 mg qu'après avoir pris une dose de 20 mg. La réponse aux comprimés RELPAX peut varier d'une personne à l'autre.

La dose initiale de RELPAX peut être de 20 ou de 40 mg. Les patients qui n'ont pas obtenu de résultats satisfaisants après avoir fait l'essai du médicament à la dose de 20 mg pourraient bénéficier de meilleurs résultats avec la dose de 40 mg, lors de crises subséquentes. Le choix de la dose devrait être établi au cas par cas, en tenant compte de l'état de santé du patient et en soupesant les bienfaits et les risques associés à la dose de 40 mg. La plus faible dose efficace devrait être employée.

Si, après une dose initiale de 20 mg, la céphalée s'atténue mais revient, une seconde dose de 20 mg pourrait être bénéfique, et devrait être prise au moins 2 heures après la première. Si la dose initiale était de 40 mg, la prise d'une seconde dose n'est pas recommandée.

D'après les résultats des essais cliniques, si le patient n'obtient pas de soulagement après une première dose, la prise d'une seconde dose durant le même accès migraineux ne lui procurera pas de bienfait additionnel.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 40 mg.

L'innocuité du traitement de plus de 3 céphalées en moyenne en 30 jours n'a pas été établie.

Patients qui reçoivent des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4

Compte tenu du risque d'élévation notable de la concentration sanguine de RELPAX, l'administration de comprimés RELPAX est contre-indiquée dans les 72 heures précédant ou suivant l'emploi de l'un des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 suivants : kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, troléandomycine, ritonavir, nelfinavir et néfazodone. RELPAX est également contre-indiqué dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de tout autre médicament dont le pouvoir inhibiteur sur l'isoenzyme 3A4 est reconnu et décrit dans les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** ou **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de leur monographie respective (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et CONTRE-INDICATIONS*).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'élétriptan en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. L'emploi de RELPAX n'ayant pas été étudié en présence d'une atteinte

hépatique grave, il est contre-indiqué dans un tel cas (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez certains patients atteints d'insuffisance rénale, on a observé une élévation de la tension artérielle. L'administration d'une dose quotidienne de plus de 20 mg exige donc la prudence. L'emploi de RELPAX est déconseillé en présence d'une insuffisance rénale grave (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration

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

SURDOSAGE

Symptômes : Aucun cas de surdosage notable n'a été rapporté pendant les essais cliniques. Des doses uniques de 120 mg ont été administrées à 21 participants aux essais de phase I et à 427 patients admis aux essais de phases II et III, sans que des effets indésirables notables ne surviennent. Compte tenu de l'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs 5-HT₁, le surdosage pourrait entraîner de l'hypertension artérielle ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves.

Traitement : En cas de surdosage, il convient d'adopter les mesures de soutien standard. Comme la demi-vie d'élimination de l'élétriptan est d'environ 4 heures (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), la surveillance du patient après un surdosage d'élétriptan doit se poursuivre pendant au moins 20 heures, voire davantage en présence de signes ou de symptômes persistants.

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

On ne connaît pas les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur la concentration sérique d'élétriptan.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'élétriptan se lie avec une forte affinité aux récepteurs 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F}, est doté d'une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2B} et 5-HT₇, et n'a que peu sinon pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A} et 5-HT₆.

L'élétriptan n'a pas d'affinité notable pour les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 ou β , les récepteurs dopaminergiques D_1 ou D_2 , les récepteurs muscariniques ou opioïdes, pas plus qu'il n'exerce d'activité pharmacologique sur ces récepteurs.

Afin d'expliquer l'efficacité antimigraineuse des agonistes des récepteurs 5-HT, on a avancé deux hypothèses. Selon la première, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés dans les vaisseaux sanguins intracrâniens, y compris ceux des anastomoses artérioveineuses, se traduirait par une vasoconstriction qui entraînerait le soulagement de la migraine. Selon l'autre hypothèse, l'activation des récepteurs 5-HT₁ situés sur les terminaisons des projections sensibles du trijumeau aurait pour effet d'inhiber la libération de neuropeptides pro-inflammatoires.

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

Pharmacocinétique

Absorption : Pris par voie orale, l'élétriptan est rapidement et largement absorbé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) étant atteinte environ 1,5 heure après l'administration, chez le sujet sain. En présence d'une migraine modérée à intense, le T_{max} médian est de 2,0 heures. La biodisponibilité absolue de l'élétriptan s'établit en moyenne à environ 50 %. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de l'élétriptan pris par voie orale sont un peu plus que proportionnelles à la dose dans l'éventail des doses thérapeutiques. L'ASC et la C_{max} de l'élétriptan sont plus élevées, d'environ 20 à 30 %, lorsque le produit est administré par voie orale avec un repas riche en lipides que lorsqu'il est administré à jeun.

Distribution : Le volume de distribution consécutif à l'administration du produit par voie intraveineuse (i.v.) est de 138 L. L'élétriptan se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion modérée d'environ 85 %.

Biotransformation : Le métabolite N-déméthylé de l'élétriptan est le seul métabolite actif connu. Son effet vasoconstricteur se compare à celui de l'élétriptan dans les modèles animaux. Bien que le métabolite N-déméthylé ait une demi-vie évaluée à environ 13 heures, sa concentration plasmatique correspond à 10 à 20 % de celle de l'élétriptan, et il est peu probable qu'elle contribue considérablement à l'effet global du composé parent. D'après les résultats d'études in vitro, l'élétriptan est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Excrétion : La demi-vie d'élimination de l'élétriptan est d'environ 4 heures. La clairance rénale moyenne (CL_R) consécutif à la prise orale s'établit à environ 3,9 L/h. Les autres voies d'élimination assurent environ 90 % de la clairance totale du produit. Les paramètres pharmacocinétiques de l'élétriptan pris à jeun sont résumés au tableau 2.

Tableau 2. Pharmacocinétique d'une dose unique d'élétriptan (n = 18 patients, 9 hommes et 9 femmes)

Paramètre pharmacocinétique	Moyennes ^a		
	20 mg	40 mg	80 mg
C _{max} (ng/mL)	37	82	188
ASC (ng•h/mL)	240	573	1218
ASC _t (ng•h/mL)	235	563	1198
T _{max} (h)	1,5	1,8	2,1
K _e (h ⁻¹)	0,194	0,181	0,183
t _{1/2} (h)	3,6	3,8	3,8

^a Moyennes géométriques pour l'ASC, l'ASC_t et la C_{max}; moyennes arithmétiques pour le T_{max} et la K_e, et moyenne harmonique pour la t_{1/2}

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Le volume de distribution consécutif à la prise orale étant plus faible chez les enfants de moins de 12 ans, la concentration plasmatique est plus élevée chez ces derniers que chez l'adulte qui aurait reçu la même dose. L'emploi de RELPAX est déconseillé chez le patient de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

Personnes âgées : On n'a administré RELPAX qu'à 50 patients âgés de plus de 65 ans. D'après l'analyse démographique des paramètres pharmacocinétiques, l'élétriptan a une demi-vie plus longue (passant d'environ 4,4 à 5,7 heures – différence statistiquement significative), chez la personne âgée que chez l'adulte plus jeune (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

La prise d'élétriptan s'est traduite par une élévation plus importante de la tension artérielle chez le sujet âgé que chez le patient plus jeune.

Sexe : La pharmacocinétique de l'élétriptan ne varie pas selon le sexe du patient.

Race : Une comparaison des résultats des études pharmacocinétiques menées dans des pays occidentaux et au Japon a indiqué que l'exposition à l'élétriptan était plus faible d'environ 35 % chez les volontaires japonais de sexe masculin que chez les hommes des pays occidentaux.

D'après l'analyse des données de pharmacocinétique tirées de 2 études cliniques, rien n'indique que l'élétriptan ait une pharmacocinétique différente chez les sujets de race blanche et les sujets d'autres races.

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

Insuffisance hépatique : Les effets d'une atteinte hépatique grave sur la biotransformation de l'élétriptan n'ont pas été évalués. En présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, on a observé une élévation de l'ASC (34 %), de la C_{max} (18 %) et un allongement de la demi-vie de l'élétriptan (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, pour obtenir des renseignements sur l'insuffisance hépatique grave*).

Insuffisance rénale : Dans une étude de pharmacologie clinique, une dose unique de 80 mg d'élétriptan a été administrée par voie orale à des sujets sains (n = 6) et à des sujets atteints d'insuffisance rénale grave (n = 5), modérée (n = 5) ou légère (n = 6). L'élimination de l'élétriptan n'a pas varié de façon significative chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Toutefois, on a noté des élévations de la tension artérielle chez ces personnes. Dans ce groupe, l'élévation maximale de la tension artérielle systolique variait de 14 à 17 mmHg par rapport au début de l'étude, et l'élévation maximale de la tension artérielle diastolique variait de 14 à 21 mmHg. Les élévations étaient plus marquées que celles qui ont été observées chez les sujets sains (3 ou 4 mmHg) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Garder à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé RELPAX pour administration orale contient 24,2 ou 48,5 mg de bromhydrate d'élétriptan équivalant respectivement à une dose de 20 ou 40 mg d'élétriptan. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, laque d'aluminium jaune FD et C n° 6, stéarate de magnésium et triacétine.

Les comprimés RELPAX (élétriptan base dosé à 20 ou 40 mg sous forme de bromhydrate) sont pelliculés, de forme ronde et de couleur orange. Ils sont offerts en boîtes de 2 ou 6 comprimés sous plaquette alvéolée.

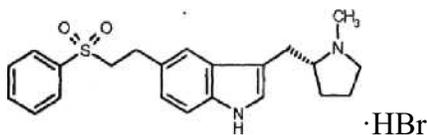
Teneur	Signe distinctif
20 mg	REP20 imprimé sur un côté et PFIZER sur l'autre
40 mg	REP40 imprimé sur un côté et PFIZER sur l'autre

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	bromhydrate d'élétriptan
Nom chimique :	monobromhydrate de 3-{[(R)-1-méthylpyrrolidin-2-yl]méthyl}-5-[2-(phénylesulfonyl)éthyl]indole
Formule moléculaire :	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S·HBr
Masse moléculaire :	463,43
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : L'élétriptan est une poudre de couleur blanche à blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

On a évalué l'efficacité des comprimés RELPAX dans le traitement ponctuel de la migraine dans le cadre de 7 études comparatives avec placebo menées à double insu chez l'adulte (n = 5992). Les 7 études ont porté sur la dose de 40 mg, mais on a également évalué les doses de 80 mg (6 études) et de 20 mg (2 études).

Les participants, tous adultes, aux 7 études ont reçu le traitement en consultation externe suivant une répartition aléatoire. Il s'agissait surtout de femmes (85 %), de race blanche (94 %), et l'âge moyen était de 40 ans (fourchette de 18 à 78 ans). Pendant toutes ces études, on a demandé aux patients de traiter les céphalées modérées à intenses. Le soulagement de la céphalée, défini comme le soulagement complet ou le passage d'une céphalée modérée ou intense à une céphalée légère, était évalué jusqu'à 2 heures après l'administration. Les critères de jugement secondaires incluaient la réponse complète (disparition de la douleur) et les symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie).

La durée de la réponse a été évaluée jusqu'à 24 heures après l'administration. La prise d'une deuxième dose de RELPAX ou d'un autre médicament (médicament de secours) était permise de 2 à 24 heures après la première dose, en cas de céphalée persistante ou de récurrence. La fréquence et l'heure d'administration de ces doses supplémentaires ont également été consignées.

Dans toutes les études, le taux de patients ayant obtenu un soulagement de leur céphalée 2 heures après l'administration était significativement plus élevé chez les sujets ayant reçu RELPAX, peu importe la dose, que chez les sujets ayant reçu le placebo. Le soulagement de la céphalée est survenu à peine 30 minutes après l'administration. Les taux de réponse obtenus lors de ces études, 2 heures après la prise du médicament, sont résumés au tableau 3.

Tableau 3. Résultats de 7 études cliniques comparatives chez l'adulte : pourcentage de sujets adultes ayant obtenu un soulagement de la céphalée (soulagement complet ou céphalée légère) 2 heures après l'administration du produit

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

* Valeur $p < 0,05$ vs placebo; S.O. : sans objet

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

L'efficacité de RELPAX n'était pas influencée par les variables suivantes : la durée de l'accès migraineux, le sexe des patients, le moment du cycle menstruel, l'emploi concomitant de l'estrogénothérapie substitutive, de la contraception orale ou d'antimigraineux de fond (antimigraineux prophylactiques) d'usage courant.

La proportion de patients complètement soulagés 2 heures après l'administration du produit (douleur modérée ou intense au départ, absente après 2 heures) était significativement plus élevée après la prise de RELPAX à la dose de 20 ou de 40 mg qu'après celle du placebo. Chez les

patients dont la migraine s'accompagnait au départ de photophobie, de phonophobie et de nausées, on a observé une réduction plus importante de la fréquence de ces symptômes après l'administration de RELPAX qu'après l'administration du placebo.

Les données tirées des études comparatives avec placebo (160-102, 160-104, 160-305, 160-307, 160-314, 160-318) révèlent qu'aux doses de 20, de 40 et de 80 mg de RELPAX, le pourcentage de patients qui n'ont pas eu de récurrence de leur céphalée dans les 2 à 24 heures suivant l'administration s'établissait à 72, à 77 et à 79 %, respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études in vitro

Dans le cadre d'études de fixation d'un ligand radiomarqué, l'élétriptan s'est révélé avoir une forte affinité pour les récepteurs humains 5-HT_{1B} (pK_i de 8,00), 5-HT_{1D} (pK_i de 8,4) et 5-HT_{1F} (pK_i de 7,44). L'élétriptan a de 4 à 8 fois plus d'affinité pour le récepteur 5-HT_{1D} humain que pour les autres et autant d'affinité pour le récepteur 5-HT_{1F}.

Pendant les études fonctionnelles, l'élétriptan s'est comporté comme un puissant agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1D-like} responsable de la constriction de segments isolés de veine et d'artère basilaire de chien. L'élétriptan est un puissant constricteur de l'artère basilaire (pCE₅₀ de 7,16), pour laquelle il s'est révélé avoir 3 fois plus de sélectivité. L'antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}, le GR125,743, s'est opposé à la réponse contractile à l'élétriptan dans une mesure correspondante. L'élétriptan a causé la constriction de segments isolés d'artère cérébrale humaine (ménagée moyenne) (pCE₅₀ de 7,6), cependant il a eu un effet contractile significativement moins important sur des segments isolés d'artère coronaire humaine (pCE₅₀ de 5,60).

Études sur des animaux

Comme les effets décrits ci-dessus permettaient de le prévoir, l'élétriptan employé in vivo est un puissant agoniste des récepteurs 5-HT_{1D-like} et 5-HT_{1B}, qui agit sélectivement sur le lit vasculaire carotidien plutôt que les lits coronariens et fémoraux. Après l'administration par voie i.v. de 1 à 1000 µg/kg d'élétriptan au chien anesthésié, on a ainsi observé une diminution liée à la dose du débit carotidien, et la DE₅₀ s'est établie à 12 µg/kg (diminution maximale de 44 % à la dose de 1000 µg/kg). Dans cette préparation, l'emploi de doses d'élétriptan allant de 1 à 1000 µg/kg n'a eu aucun effet sur le débit coronarien (DE₅₀ moyenne de 62,8 µg/kg), et la sélectivité de l'élétriptan pour l'artère carotide s'est révélée modérément plus forte que pour les vaisseaux coronaires. De même, les doses d'élétriptan qui causent une réduction significative du débit carotidien n'affectent pas le débit artériel fémoral.

L'emploi de l'élétriptan aux doses étudiées n'a pas causé d'altération significative de la fréquence cardiaque, et seule l'administration par voie i.v. de la dose la plus forte de 1000 µg/kg a entraîné une hausse modeste (13,3 mmHg) de la tension artérielle.

Effets sur les paramètres hémodynamiques

Conformément à sa forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F}, l'élétriptan s'est révélé réduire l'inflammation neurogène de la dure-mère du rat anesthésié et pourrait par conséquent

prévenir un effet qui peut être la cause de la douleur et des symptômes ressentis par les sujets migraineux. Chez le rat, l'administration par voie i.v. de doses d'élétriptan allant de 100 à 300 µg/kg, mais pas celle de 30 µg/kg, cause une inhibition significative de l'extravasation des protéines plasmatiques provoquée dans la dure-mère par l'électrostimulation du ganglion de Gasser. De plus, l'élétriptan (100 µg/kg par voie i.v.) fait rétrocéder l'extravasation en cours des protéines plasmatiques dans la dure-mère.

Chez des chiens anesthésiés et conscients, l'emploi de doses d'élétriptan entraînant une réduction efficace du débit carotidien est sans effet hémodynamique. Administré à des doses substantiellement plus élevées (p. ex., 1000 µg/kg en bolus i.v., 750 µg/kg par perfusion de 15 min et 1,5 mg/kg par voie orale), l'élétriptan cause l'élévation des tensions artérielles systolique et diastolique, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la vitesse maximale de croissance de la pression intraventriculaire (dp/dt). Dans l'ensemble, l'élétriptan entraîne peu de variation, sinon aucune, de plusieurs des paramètres évalués par ECG, même si on a observé une petite modification de l'amplitude des ondes T chez certains animaux après l'administration par voie i.v., mais pas après la prise orale. L'effet contraire (baisse de la tension artérielle moyenne, de la fréquence cardiaque, de la pression ventriculaire gauche et de la contractilité myocardique) peut être observé chez le chat anesthésié après l'administration par voie i.v. de 1000 µg/kg d'élétriptan. Cet effet illustre fort probablement une variante de la réponse aux triptans propre à cette espèce.

Chez le chien, la perfusion de nitroglycérine (3 µg/kg/min pendant 10 min) a fait rétrocéder la constriction de l'artère coronaire provoquée par la perfusion d'une forte dose d'élétriptan (20 µg/kg/min pendant 10 min). Il s'ensuit que la nitroglycérine semble être un antidote approprié en cas de constriction coronarienne liée de façon inattendue ou accidentelle à l'exposition à l'élétriptan.

L'élétriptan est bien toléré par la souris (30 mg/kg par gavage et 10 mg/kg par voie i.v.) et le rat (30 mg/kg par gavage). De plus, dans le cadre d'une gamme d'études de pharmacologie générale, l'administration d'élétriptan à des doses atteignant inclusivement 10 mg/kg par voie orale et 1 mg/kg par voie i.v., et l'exposition in vitro à des concentrations de 10 µM n'a causé aucun effet sédatif, interaction avec l'alcool ou le pentobarbitone, ni altération de la fonction somatique. L'élétriptan n'a pas bloqué les récepteurs bêta-adrénergiques, cholinergiques ou sérotoninergiques, et n'a eu aucune activité inhibitrice sur les ganglions.

Pris par voie orale, l'élétriptan est rapidement et largement absorbé par toutes les espèces. Le volume de distribution chez les rongeurs et le chien est plus grand que chez l'humain, probablement à cause d'une plus forte affinité pour les protéines plasmatiques humaines. Chez le rat, la distribution tissulaire du produit radiomarqué correspond à ce qu'on peut attendre d'une base modérément lipophile. Chez toutes les espèces animales étudiées, l'élimination de l'élétriptan s'effectue par les mêmes grandes voies du métabolisme oxydatif, et aucun métabolite propre à l'être humain n'a été identifié. Chez toutes les espèces, y compris l'humain, la majorité de la dose est excrétée dans un délai de 48 heures, principalement dans les fèces et les urines. Les types de métabolites plasmatiques sont semblables chez les animaux et l'humain, et l'élétriptan inchangé demeure un des principaux composants chez toutes les espèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Administration d'une dose unique à la souris et au rat			
Voie	Espèce et souche	N ^{bre} d'animaux/sexe	Dose létale minimale (mg/kg)
i.v.	Souris suisse CD-1	5/dose	de 12,5 à 20
i.v.	Rat Sprague-Dawley CD	5/dose, sauf dose de 12,5 mg/kg (2 M)	de 12,5 à 20
orale	Souris CD-1	de 2 à 5/dose	100 et 100
orale	Rat Sprague-Dawley	de 2 à 5/dose	100 et 100

Remarques

Pendant l'étude comportant l'administration du produit par voie i.v., l'emploi de 20 et 30 mg/kg d'élétriptan a causé la mort de 1 souris sur 10 et 2 souris sur 4 respectivement, tandis que la dose de 20 mg/kg s'est révélée mortelle chez les 2 rats traités. L'administration des autres doses n'a entraîné aucun cas de mortalité, ni altération décelable à l'autopsie.

Pendant les études portant sur la prise orale du produit, la dose de 100 mg/kg d'élétriptan a été bien tolérée par les souris et les rats, et aucun animal n'est mort. Celle de 1000 mg/kg s'est révélée létale pour tous les animaux des 2 espèces. La mort est survenue dans les 7 minutes suivant l'administration à la souris et entre 25 et 100 minutes après celle-ci chez le rat; elle était précédée d'une grande diversité de signes cliniques graves, dont des convulsions, de la dyspnée et des tremblements chez la souris, et de la dyspnée, de la prostration, de la salivation, de la mydriase et des tremblements chez le rat. Une hémorragie gastrique touchant 3 des 4 rats qui avaient reçu la dose de 1000 mg/kg et associée à un foyer nécrosé chez 1 de ces rats a constitué la seule observation faite à l'autopsie.

Toxicité à long terme

Pendant les études, l'administration de doses multiples au rat et à la souris s'est traduite par des signes cliniques concordant avec les signes observés pendant les études comportant l'emploi d'une seule dose et par des cas isolés de mort tardive associés à l'administration de doses d'au moins 200 mg/kg. Des effets indésirables modérés sont survenus après l'administration de 100 mg/kg (réduction du gain pondéral). L'emploi de doses d'au moins 25 mg/kg a causé une augmentation du poids du foie, associée à une hypertrophie centro-lobulaire aux doses les plus élevées. Aux doses d'au moins 5 mg/kg, on a observé une hypertrophie des follicules thyroïdiens. Aucun effet indésirable n'a été relevé chez les rats qui avaient reçu 50 mg/kg d'élétriptan pendant 6 mois. L'exposition plasmatique à cette dose est au moins 6,3 fois plus élevée que celle qui est atteinte après l'administration d'une seule dose maximale de 80 mg chez l'humain.

De nombreux médicaments, dont les agonistes des récepteurs 5-HT₁ se lient de manière réversible aux tissus riches en mélanine de rats non albinos, y compris la rétine. Dans le cadre d'études autoradiographiques du corps entier, la détection de radioactivité résiduelle dans la rétine de rats 24 heures après l'administration par voie i.v. d'une seule dose d'élétriptan radiomarqué (3 mg/kg) a permis de mettre en évidence l'affinité de l'élétriptan et/ou de ses métabolites pour la mélanine.

Chez le chien, l'administration d'élétriptan n'a pas causé de cas de mortalité. Dans cette espèce comme chez les rongeurs, l'élétriptan exerce des effets centraux dont témoignent des signes cliniques caractéristiques tels que l'incoordination des membres postérieurs, l'hyperventilation, l'hyperthermie et les jappements. Une opacité cornéenne passagère, diffuse ou en foyer, et unilatérale dans la plupart des cas a été observée au cours des premiers jours des études qui ont duré jusqu'à 1 mois, mais pas pendant les études de 6 et 12 mois menées par la suite. À la dose sans effet de 2,5 mg/kg, l'exposition correspondait approximativement à celle qu'entraîne, chez l'humain, la prise de la dose quotidienne maximale recommandée. Le traitement a occasionné une élévation liée à la dose de la tension artérielle systolique, qui est revenue à des valeurs quasi normales pendant les études de longue durée, et une augmentation de la fréquence cardiaque qui a duré pendant toute la période de traitement.

L'analyse histologique a permis de diagnostiquer une fibrose myocardique minime ou bénigne chez 2 chiens qui recevaient la dose de 5 mg/kg depuis 1 mois et 1 chien qui recevait 7,5 mg depuis 2 semaines; aucun cas de fibrose n'a été observé dans les études de 6 et 12 mois. À l'analyse des tracés ECG, on a constaté que les ondes T négatives s'étaient inversées pour prendre une forme positive plus normale au cours de nombreuses études, dont celle de 6 mois, où les chiens témoins étaient également touchés par cette anomalie. Pendant l'étude de 12 mois, on a noté une augmentation de l'amplitude des ondes T. Durant cette étude et celle de 6 mois, on a réduit la dose de moitié au cours de la première semaine afin d'éviter les altérations cardiovasculaires observées pendant l'étude de 1 mois. Dans le cadre de l'étude de 6 mois, une ulcération gastrique est survenue chez 1 chien de chacun des groupes de 8 qui recevaient respectivement les doses de 2,5 et 5 mg/kg. Cet effet a été jugé attribuable à la libération locale d'élétriptan très concentré à partir de la capsule de poudre sèche. Aucune altération des muqueuses n'a été observée pendant l'étude de 12 mois subséquente qui comportait l'emploi du comprimé (pour usage clinique).

Le palier de dose sans effet a été établi à 4 mg/kg, et entraîne une exposition environ 4,6 fois plus élevée que l'exposition liée à la prise de la dose unique maximale de 80 mg chez l'humain.

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

évalué qu'à cette dose, l'exposition (ASC) au composé parent était environ 18 fois plus élevée que celle qu'entraîne la prise de la DQMR chez l'humain, et qu'à la dose sans effet de 90 mg/kg/jour, l'ASC correspondait à environ 7 fois l'exposition consécutive à la prise de la DQMR chez l'humain.

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

Fonction sexuelle/reproduction

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

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

Chez des lapines néozélandaises blanches qui ont reçu l'élétriptan à raison de 5, 10 ou 50 mg/kg/jour pendant toute l'organogenèse, l'administration de 50 mg/kg (environ 12 fois la DQMR calculée en mg/m²) a entraîné une baisse du poids des fœtus. La fréquence de fusion sternébrale et de déviation de la veine cave a augmenté dans tous les groupes traités. Aucune manifestation de toxicité maternelle n'est survenue, peu importe la dose. La dose sans effet toxique sur le développement des lapereaux, administrée aux lapines pendant l'organogenèse, n'a pas été établie, et la dose de 5 mg/kg correspond environ à la DQMR calculée en mg/m².

Chez des rates qui ont reçu l'élétriptan à raison de 5, 15 ou 50 mg/kg/jour pendant la fin de la gestation et la lactation, l'administration de la dose de 50 mg/kg a entraîné une hausse de la mortalité intra-utérine et une baisse du poids des nouveau-nés. L'effet sur le poids des ratons a persisté jusqu'à l'âge adulte. L'exposition au composé parent (ASC) à cette dose était environ 4 fois plus élevée que celle qui est atteinte chez l'humain après la prise de la DQMR. Cette dose de 50 mg/kg/jour a été légèrement toxique pour les mères, comme en témoigne une baisse minimale du gain pondéral maternel pendant la gestation. La dose sans effet toxique sur le développement des

ratons s'établissait à 15 mg/kg et se traduisait par une ASC relative au composé parent environ égale à l'ASC obtenue chez l'humain après la prise de la DQMR.

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

RÉFÉRENCES

- 1 Diener HC, Jansen JP, Reches A, *et al.* Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine [Cafergot®] in the acute treatment of migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99-107.
- 2 Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, *et al.* Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 2000;54:156-163.
- 3 Gupta P, Butler MD, Shepperson NB, *et al.* The in vivo pharmacological profile of eletriptan (UK-116,004): A potent and novel 5-HT(1B/1D) receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 2000;398(1):73-81.
- 4 Gupta P, Scatchard J, Napier C. Characterisation of the contractile activity of eletriptan at the canine vascular 5-HT1B receptor. *Eur J Pharmacol* 1999;367(2-3):283-290.
- 5 Jackson NC. Experience with eletriptan (Relpax™). Dans : Humphrey P, Ferrari M, Oleson J, édité. The triptans: novel drugs for migraine (Frontiers in headache research series; v. 10). New York: Oxford University Press, 2001.
- 6 Johnson DE, Rollema H, Schmidt AW. Serotonergic effects and extracellular brain levels of eletriptan, zolmitriptan and sumatriptan in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2001;425(3):203-210.
- 7 Maassen Van Den Brink AM, van den Broek RWM, De Vries R, *et al.* Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. *Neurology* 2000;55(10):1524-1530.
- 8 Matthew N, Schoenen J, Winner P, *et al.* Comparative Efficacy of Eletriptan 40 mg versus Sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43 :214-222.
- 9 Milton KA, Scott NR, Allen MJ, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT1B/1D agonist eletriptan following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* 2002;42(5):528-539.
- 10 Morgan P, McCleverty P, McHarg A, *et al.* The relevance of hepatic intrinsic clearance and brain penetration on the doses used for 5-HT agonists (triptans) in the treatment of migraine. Dans : Humphrey P, Ferrari M, Oleson J, édité. The triptans: novel drugs for migraine (Frontiers in headache research series; v. 10). New York: Oxford University Press, 2001.
- 11 Napier C, Stewart M, Melrose H, *et al.* Characterisation of the 5-HT receptor binding profile of eletriptan and kinetics of [³H]eletriptan binding at human 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors. *Eur J Pharmacol* 1999;368(2-3):259-268.
- 12 Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, *et al.* Eletriptan vs sumatriptan. A double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology* 2002;59:1210-1217.

- 13 Shah AK, Harris SC, Greenhalgh C, *et al.* The pharmacokinetics and safety of single escalating oral doses of eletriptan. *J Clin Pharmacol* 2002;42(5):520-527.
- 14 Shah AK, LaBoy-Goral L, Scott N, *et al.* Pharmacokinetics and safety of oral eletriptan during different phases of the menstrual cycle in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41(12):1339-1344.
- 15 Sheftell F, Ryan R and Pitman V. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the U.S. *Headache* 2003;43:202-213.
- 16 Stark R, Dahlöf C, Haughie S, *et al.* Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia* 2002;22(1):23-32.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrREL PAX^{MD} (comprimés de bromhydrate d'élétriptan)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle RELPAX. Ce médicament appartient à une famille de produits contre la migraine appelés *agonistes des récepteurs 5-HT₁*.

REL PAX est un produit conçu pour soulager la migraine et les symptômes qui l'accompagnent.

Les effets de ce médicament :

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

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

Vous ne devez pas prendre RELPAX de façon continue pour prévenir vos crises de migraine ou en réduire la fréquence. Ne prenez RELPAX que pour traiter une véritable migraine. Ne prenez pas RELPAX pour soulager un autre type de douleur que le mal de tête lié à la migraine.

Ne prenez pas RELPAX si :

- vous êtes allergique à un des ingrédients de ce médicament (*voir L'ingrédient médicamenteux et Les ingrédients non médicamenteux*);
- vous faites de la haute pression et que votre pression est très élevée ou mal maîtrisée;
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur ou avez déjà eu des problèmes cardiaques;
- vous êtes atteint d'une grave maladie du foie;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'un accident vasculaire cérébral, de troubles de la circulation sanguine, du syndrome de Raynaud ou d'un accident ischémique transitoire;
- vous avez pris l'un des médicaments suivants au cours des 72 dernières heures : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir. Ces médicaments peuvent entraîner une augmentation de la concentration de RELPAX dans votre sang, ce qui augmente le risque d'effets secondaires graves;
- vous avez pris l'un des médicaments suivants au cours des

24 dernières heures : n'importe quel autre « triptan », comme l'almotriptan, le sumatriptan, le naratriptan, le zolmitriptan et le rizatriptan, ou un médicament contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide. Ces médicaments appartiennent à la même classe que RELPAX; si vous les prenez peu de temps avant ou après RELPAX, cela augmente le risque d'effets secondaires graves.

Ne prenez pas RELPAX si vous êtes enceinte ou pensez l'être, si vous essayez de le devenir ou que votre méthode contraceptive n'est pas bien efficace, à moins d'en avoir parlé avec votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux :

Le bromhydrate d'élétriptan

Les ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés contiennent également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, laque d'aluminium jaune FD et C n° 6, stéarate de magnésium et triacétine.

Personnes ayant une intolérance au lactose :

Ce produit contient du lactose.

La présentation :

Les comprimés RELPAX à prise orale sont ronds, orange, enrobés d'une pellicule et contiennent 20 ou 40 mg d'élétriptan base.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La décision de prendre RELPAX doit être prise conjointement par vous et votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (comme la haute pression, un taux élevé de cholestérol, l'obésité, le diabète, le tabagisme, de lourds antécédents familiaux de maladie cardiaque, êtes une femme ménopausée ou un homme âgé de plus de 40 ans), vous devez le dire à votre médecin. Ce dernier doit vérifier si vous êtes ou non exposé à un risque de maladie cardiaque afin d'établir si RELPAX vous convient.

Questions importantes à considérer avant de prendre

REL PAX : Si vous répondez **oui** ou que vous ne connaissez pas la réponse à l'une des questions suivantes, veuillez en parler avec votre médecin avant de prendre RELPAX.

- Êtes-vous enceinte? Pensez-vous que vous pourriez l'être? Essayez-vous de le devenir? Votre méthode contraceptive est-elle peu efficace? Allaitiez-vous?
- Avez-vous déjà eu des douleurs ou une sensation de pression dans la poitrine (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au bras), des essoufflements, des battements cardiaques rapides ou irréguliers? Faites-vous de l'angine?
- Avez-vous déjà eu une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins? Avez-vous déjà fait une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC)? Avez-vous déjà

souffert du syndrome de Raynaud ou d'accidents ischémiques transitoires?

- Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque, tels que haute pression, taux de cholestérol élevé, tabagisme, obésité, diabète ou lourds antécédents familiaux de maladie cardiaque? Êtes-vous une femme ménopausée ou un homme âgé de plus de 40 ans?
- Avez-vous déjà été obligé de cesser de prendre ce produit ou tout autre médicament à cause d'une allergie ou pour une autre raison?
- Prenez-vous d'autres médicaments contre la migraine de la famille des agonistes des récepteurs 5-HT₁, comme l'almotriptan, le succinate de sumatriptan/sumatriptan, le naratriptan (sous forme de chlorhydrate), le zolmitriptan, le benzoate de rizatriptan ou d'autres médicaments contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide?
- Prenez-vous des médicaments contre la dépression comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) tel que la sertraline, l'escitalopram ou la fluoxétine, ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) comme la venlafaxine ou la duloxétine?
- Avez-vous déjà eu des engourdissements d'un côté du corps quand vous aviez mal à la tête?
- Avez-vous déjà fait de l'épilepsie ou eu des crises convulsives?
- Avez-vous déjà eu des problèmes de foie ou de reins?
- Le mal de tête que vous avez actuellement est-il différent de vos migraines habituelles?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Avez-vous pris un des médicaments suivants au cours des 72 dernières heures, ou prendrez-vous un des médicaments suivants au cours des 72 prochaines heures : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir? Ces médicaments peuvent causer une augmentation de la quantité de RELPAX dans votre sang et ainsi, augmenter le risque d'effets secondaires graves.

Si vous avez répondu **oui** à une des questions ci-dessus, veuillez en parler à votre médecin avant de prendre RELPAX.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise simultanée de certains médicaments et de RELPAX peut augmenter le risque d'effets secondaires graves.

Ne prenez pas RELPAX si :

- vous avez pris un des médicaments suivants au cours des 72 dernières heures : kétoconazole, itraconazole, néfazodone, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir et nelfinavir; ou
- vous avez pris un des médicaments suivants au cours des 24 dernières heures : n'importe quel autre « triptan », comme l'almotriptan, le sumatriptan, le naratriptan, le zolmitriptan et le rizatriptan, ou un

médicament contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Chez l'adulte, la dose habituellement recommandée par le médecin est de 20 mg ou de 40 mg. Idéalement, il faut prendre cette dose dès que la migraine apparaît, mais on peut aussi la prendre n'importe quand pendant la crise de migraine.

Prenez les comprimés RELPAX entiers avec de l'eau.

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

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

N'oubliez pas! Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Seul un médecin peut établir qui peut prendre ce médicament sans danger. Ne donnez jamais ce médicament à quelqu'un d'autre, car il pourrait être nocif pour cette personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous.

Surdose :

Si vous prenez plus que la dose recommandée par votre médecin, communiquez immédiatement avec ce dernier ou rendez-vous sans tarder au service des urgences de l'hôpital ou au centre antipoison le plus près.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires à surveiller : Bien que la vaste majorité des personnes qui prennent RELPAX n'ont eu aucun problème important, vous devez savoir que les effets secondaires suivants peuvent se produire :

- Sensations de douleur, de pression ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire ou les bras. Si cela vous arrive, veuillez en discuter avec votre médecin avant de reprendre RELPAX. Si la douleur dans la poitrine est intense (semblable à une crise d'angine) ou si elle persiste, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Essoufflement; respiration sifflante; battements de cœur perceptibles (palpitations); enflure du visage, des lèvres, des paupières; éruption cutanée; bosses sous la peau; urticaire. Communiquez immédiatement avec votre médecin. Si ces effets se produisent, cessez de prendre RELPAX à moins d'avis contraire de votre médecin.
- Sensation de faiblesse, étourdissements, somnolence, picotements, difficulté à avaler, nausées et douleurs ou crampes d'estomac.
- Somnolence chez certains patients. Certains patients qui prennent RELPAX ont également eu des étourdissements ou se sont sentis somnolents. Par conséquent, ne conduisez pas de véhicules et ne faites pas fonctionner de machines si vous éprouvez ce genre d'effet secondaire.

Si vous avez d'autres malaises non décrits ici ou des symptômes que vous ne comprenez pas, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RELPAX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Si votre médecin vous dit de cesser de prendre RELPAX ou si la date d'expiration du médicament est dépassée, rapportez les comprimés qu'il vous reste à votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.viatris.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, BGP Pharma ULC, au : 1-844-596-9526.

BGP Pharma ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 30 août 2023

BGP Pharma ULC
Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

M.D. de Viatris Specialty LLC
BGP Pharma ULC, une société Viatris, licencié
© BGP Pharma ULC, 2023