

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrM-RIZATRIPTAN ODT**

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

norme du fabricant

Agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>

### **Traitement de la migraine**

Mantra Pharma Inc.  
1000 rue Du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Date de préparation :  
20 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285994

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	30
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>37</b>

## Pr M-RIZATRIPTAN ODT

Comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés à désintégration orale 5 mg, 10 mg	Mannitol, silicate de calcium, Crospovidone, aspartame, dioxyde de silicium colloïdal, stéarylfumarate de sodium et arômes de menthe, Saveur de menthe poivrée comprend maltodextrine et fécule de maïs

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adulte

M-RIZATRIPTAN ODT (benzoate de rizatriptan) est indiqué :

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

M-RIZATRIPTAN ODT n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine ni pour le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité et l'efficacité de benzoate de rizatriptan n'ont pas été établies dans le cas de la céphalée vasculaire de Horton (céphalée en grappes), laquelle est observée chez les patients âgés, et plus particulièrement chez les hommes.

##### Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de M-RIZATRIPTAN ODT n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans et son usage pour ce groupe d'âge n'est pas recommandé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, populations et situations particulières](#)).

##### Personnes âgées (>65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de M-RIZATRIPTAN ODT n'ont pas été adéquatement étudiées chez les individus de plus de 65 ans. Son usage dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### CONTRE-INDICATIONS

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

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

Les syndromes vasculaires cérébraux incluent, mais non de façon restrictive, les accidents vasculaires cérébraux de tout type et l'ischémie cérébrale transitoire (ICT). Les maladies vasculaires périphériques incluent, entre autres, l'infarctus mésentérique et le syndrome de Raynaud (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Comme M-RIZATRIPTAN ODT est susceptible d'augmenter la tension artérielle, il ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

M-RIZATRIPTAN ODT est contre-indiqué dans les 24h suivant un traitement avec un autre agoniste de la 5-HT<sub>1</sub> ou un alcaloïde de l'ergot, tels la dihydroergotamine et le méthysergide.

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

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

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

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**M-RIZATRIPTAN ODT doit être utilisé uniquement lorsqu'un diagnostic clair de migraine a été établi.**

Si un patient ne réagit pas à la dose initiale de rizatriptan, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré avant administration d'une seconde dose.

### **Effets psychomoteurs :**

Des étourdissements, somnolence et asthénie/fatigue ont été observés chez certains patients durant des tests cliniques avec du benzoate de rizatriptan (avoir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients doivent être conseillées d'éviter de conduire une voiture ou de manipuler des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le **M-RIZATRIPTAN ODT** ne

les affecte plus de manière indésirable.

### **Systeme cardiovasculaires**

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde et d'autres manifestations cardiaques indésirables. Le benzoate de rizatriptan a été associé à une douleur et à une oppression thoraciques ou cervicales transitoires pouvant rappeler une angine de poitrine. Lors de l'administration d'autres agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>, ces symptômes ont rarement été considérés comme la conséquence probable d'un vasospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. Des événements coronariens ou des arythmies graves ont été rapportés, quoique rarement, à la suite de l'administration d'autres agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>, et pourraient donc être observés avec la prise du benzoate de rizatriptan. En raison du risque potentiel de vasospasmes coronariens associé à cette classe de médicaments (agonistes de la 5-HT<sub>1B/1D</sub>), M-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être donné aux patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Le M-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être administré aux patients chez qui une coronaropathie non diagnostiquée demeure prévisible en raison de la présence de facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, ménopause physiologique ou chirurgicale et chez l'homme, âge supérieur à 40 ans), à moins que l'évaluation de la fonction cardiovasculaire indique avec suffisamment de certitude que le patient présente peu de risque de coronaropathie, d'ischémie myocardique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents graves. La sensibilité des techniques diagnostiques pour déterminer la présence d'une maladie cardiovasculaire ou toute prédisposition à un angiospasme coronarien est pour le moment inconnue. Le M-RIZATRIPTAN ODT est contre-indiqué si l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents du patient, l'électrocardiographie ou tout autre examen révèlent un risque d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

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

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

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

#### **Événements cardiovasculaires et décès reliés aux agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>**

M-RIZATRIPTAN ODT peut occasionner un angiospasme coronarien. Des événements cardiaques graves, tels un infarctus aigu du myocarde, des troubles importants du rythme cardiaque et la mort, ont été rapportés dans les quelques heures suivant l'administration d'agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>. Étant donné la vaste utilisation des agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> dans le traitement de la migraine, la fréquence de ces événements demeure extrêmement faible.

#### **Données obtenues avant la commercialisation de benzoate de rizatriptan**

Des 4200 patients traités au moyen d'au moins une dose orale de 5 mg ou de 10 mg de rizatriptan dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation de benzoate de rizatriptan, 33 ont présenté des anomalies à l'ECG. On a rapporté une douleur thoracique, accompagnée de modifications électrocardiographiques possibles de nature ischémique, chez un patient après l'administration d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan

#### **Données obtenues après la commercialisation de benzoate de rizatriptan**

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

#### **Événements vasculaires cérébraux et décès reliés aux agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>**

Une hémorragie cérébrale, une hémorragie sous-arachnoïdienne, un accident vasculaire cérébral et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été observés chez les patients traités au moyen

d'un agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>, dont certains ont été fatals. Dans certains cas, il semble que le trouble vasculaire cérébral ait été l'événement initial, les agonistes ayant été administrés sur l'hypothèse erronée voulant que les symptômes soient attribuables à une crise migraineuse. Avant de traiter les céphalées migraineuses avec du M-RIZATRIPTAN ODT chez les patients pour qui le diagnostic de migraine n'a pas été établi au préalable ou chez ceux qui présentent des symptômes atypiques, on devrait s'assurer d'éliminer la possibilité de tout autre trouble neurologique grave. Si un patient ne répond pas à la première dose, il convient de réévaluer le diagnostic avant qu'il prenne une deuxième dose. Il est important de noter que les patients atteints de migraine peuvent présenter un risque plus élevé d'événements vasculaires cérébraux (p. ex., accident vasculaire cérébral, hémorragie, accident ischémique transitoire).

### **Études pharmacologiques particulières réalisées avec un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> sur la fonction cardiovasculaire**

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

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

Le benzoate de rizatriptan n'a pas fait l'objet d'études de ce type. Toutefois, puisque les agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> ont une pharmacodynamie commune, la possibilité de telles réactions cardiovasculaires devrait être envisagée lorsqu'un produit de cette classe médicamenteuse est prescrit.

### **Autres événements de type angiospastique**

Les agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> peuvent entraîner des réactions angiospastiques autres qu'un angiospasmus coronarien. La vaste somme des données de post-commercialisation accumulées jusqu'à maintenant a montré qu'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> avait occasionné, quoique rarement, une ischémie vasculaire périphérique et une ischémie colique accompagnée d'une douleur abdominale et d'une diarrhée sanglante.

### **Augmentation de la tension artérielle**

Une augmentation significative de la tension artérielle, y compris une crise hypertensive, a été observée, quoique rarement, chez des patients traités au moyen d'agonistes des récepteurs de la 5HT<sub>1</sub> qui présentaient ou non des antécédents d'hypertension. Chez des hommes et des femmes jeunes et en bonne santé ayant reçu la dose maximale de benzoate de rizatriptan (10 mg toutes les deux heures pour un total de trois doses), on a rapporté une légère augmentation de la tension artérielle (environ 2-3 mmHg). Le rizatriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension grave ou non maîtrisée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée, le benzoate de rizatriptan doit être administré avec prudence, car une augmentation transitoire de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique a été observée chez une faible proportion de patients.

### **Système endocrinien/métabolisme**

#### **Phénylcétonurie**

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

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

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

### **Système immunitaire**

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques ou anaphylactoïdes) peuvent survenir, quoique rarement, chez les patients traités au moyen d'un agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> tel que le benzoate de rizatriptan. De telles réactions peuvent mettre en danger la vie du patient, voire être fatales. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus susceptibles de survenir chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à plusieurs allergènes. En raison de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, le benzoate de rizatriptan ne devrait pas être utilisé chez des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes apparentés des récepteurs de la 5HT<sub>1</sub>.

### **Système nerveux**

On doit s'assurer d'éliminer la possibilité de tout autre trouble neurologique grave avant d'instaurer un traitement antimigraineux chez les patients pour qui le diagnostic de migraine n'a pas été établi au préalable ou chez ceux dont la céphalée diffère des crises habituelles. Il est arrivé, dans de rares cas, qu'un agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> ait été administré à des patients pour soulager une céphalée intense qui s'est subséquentement révélée être attribuable à une lésion neurologique évolutive. Dans le cas de patients nouvellement diagnostiqués ou de

patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine devrait être remis en question si la dose initiale de benzoate de rizatriptan n'entraîne aucun soulagement.

### **Troubles convulsifs**

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

### **Troubles ophtalmiques**

#### **Liaison aux tissus renfermant de la mélanine**

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

#### **Fonction rénale**

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

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

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant mettre la vie en danger ont été signalés pendant le traitement associant un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)/un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et un agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> (triptan). Si l'administration simultanée de benzoate de rizatriptan et d'un ISRS (p. ex., la sertraline, l'oxalate d'escitalopram et la fluoxétine) ou d'un IRSN (p. ex., la venlafaxine et la duloxétine) est justifiée sur le plan clinique, on doit surveiller attentivement le patient, plus particulièrement au début du traitement et en cas d'augmentation de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre une altération de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations et coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable et hyperthermie), des manifestations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie et incoordination) ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements et diarrhée) (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

### **Populations et situations particulières**

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

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

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

### **Effet défavorable sur la fécondité**

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

**Femmes qui allaitent** : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Comme on sait que de nombreux médicaments le sont, on doit user de prudence chez les

femmes qui sont traitées au moyen de benzoate de rizatriptan et qui allaitent. Le rizatriptan est largement excrété dans le lait des rates, à des taux atteignant au moins cinq fois les taux plasmatiques observés chez la mère.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du benzoate de rizatriptan n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et conditions particulières](#)).

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

#### **États pathologiques particuliers**

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

#### **Surveillance et analyses de laboratoire**

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

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Aperçu des effets indésirables**

**Des effets indésirables cardiaques graves, voire fatals, ont été rapportés à la suite de l'utilisation d'agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>. Ces effets sont extrêmement rares et la plupart sont survenus chez des patients qui présentaient des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Les effets rapportés comprennent un angospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).**

#### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

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

*médicament et leurs taux approximatifs.*

## **Utilisation du benzoate de rizatriptan dans les études cliniques contrôlées**

### **Effets indésirables propres aux agonistes de la 5-HT<sub>1</sub>**

Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs de la 5 HT<sub>1</sub>, le rizatriptan a été associé à une sensation parfois intense de lourdeur, d'oppression, de serrement ou de douleur survenant, entre autres, au niveau de la poitrine, de la gorge, du cou, de la mâchoire ou des membres supérieurs.

### **Innocuité dans les études à court terme**

Les effets indésirables associés au rizatriptan ont été évalués dans le cadre d'études cliniques contrôlées regroupant plus de 3700 adultes ayant reçu des doses uniques ou multiples de comprimés de benzoate de rizatriptan. Les effets indésirables rapportés le plus couramment au cours du traitement au moyen de benzoate de rizatriptan ont été de l'asthénie ou de la fatigue, de la somnolence, une sensation de douleur ou d'oppression et des étourdissements. Ces effets semblaient varier en fonction de la dose. Au cours des études de prolongation où les patients ont été traités pour de multiples crises pendant un an, 4 % des patients (59 sur 1525) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables.

Les tableaux 1 et 2 dressent la liste respective des effets indésirables, indépendamment de leur relation avec le médicament (fréquence  $\geq 1$  % et supérieure à celle observée avec le placebo), observés après la prise d'une dose unique des comprimés de benzoate de rizatriptan ou des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale. La plupart des effets indésirables semblent être proportionnels à la dose. Les effets indésirables rapportés ont été observés dans le cadre d'études cliniques étroitement contrôlées et menées auprès de patients sélectionnés avec soin. La fréquence des effets indésirables indiquée dans ces tableaux peut varier dans la pratique courante ou dans les autres études cliniques étant donné que les conditions d'utilisation du médicament, le type de patients et la rigueur pour rapporter ces effets peuvent différer.

**Tableau 1**

**Fréquence ( $\geq 1$  % et supérieure à celle observée avec le placebo) des effets indésirables rapportés chez les adultes après l'administration d'une dose unique des comprimés de benzoate de rizatriptan ou du placebo (avant l'administration d'une dose subséquente) au cours de la phase III des études cliniques contrôlées<sup>†</sup>**

	% de patients		
	Placebo	Benzoate de Rizatriptan 5 mg	Benzoate de Rizatriptan 10 mg
<b>Nombre de patients</b>	627	977	1167
<b>Symptômes pouvant être d'origine cardiaque</b>			

	% de patients		
	Placebo	Benzoate de Rizatriptan 5 mg	Benzoate de Rizatriptan 10 mg
Sensations au niveau des membres supérieurs*	1,3	1,7	1,8
Sensations au niveau de la poitrine*	1,0	1,6	3,1
Sensations au niveau du cou/de la gorge/ de la mâchoire*	0,6	1,4	2,5
Palpitations	0,2	0,9	1,0
<b>Organisme entier</b>			
Asthénie/Fatigue	2,1	4,2	6,9
Douleur abdominale	1,0	1,7	2,2
<b>Appareil digestif</b>			
Nausées	3,5	4,1	5,7
Sécheresse buccale	1,3	2,6	3,0
Vomissements	2,1	1,6	2,3
<b>Système nerveux</b>			
Étourdissements	4,5	4,2	8,9
Somnolence	3,5	4,2	8,4
Céphalées	0,8	1,8	2,1
Paresthésie	1,0	1,5	2,9
Tremblements	1,0	1,3	0,3
Insomnie	0,3	1,0	0,3
<b>Peau et structures cutanées</b>			
Bouffées vasomotrices	1,0	0,6	1,1

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

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

## Tableau 2

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

	% de patients		
	Placebo	Comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale	
		5 mg	10 mg
<b>Nombre de patients</b>	283	282	302
<b>Symptômes pouvant être d'origine cardiaque</b>			
Sensations au niveau de la poitrine*	0.4	1.4	1.7
Sensations au niveau du cou/de la gorge/ de la mâchoire*	0.4	1.4	2.0
Tachycardie	1.1	1.4	0.3
Sensations au niveau des membres supérieurs*	0.4	0.7	2.0
Palpitations	0.4	0.4	1.0
<b>Organisme entier</b>			
Asthénie/fatigue	0.4	2.1	3.6
<b>Appareil digestif</b>			
Sécheresse buccale	2.1	6.4	6.0
Nausée	5.7	6.4	7.0
Dyspésie	0.7	1.1	2.0
Régurgitation acide	0	1.1	0.7
Hypersalivation	0	0	1.3
<b>Système musculosquelettique</b>			
Lourdeur locale	0	0	1.0
<b>Système nerveux</b>			
Étourdissements	3.9	6.4	8.6
Somnolence	2.8	4.3	5.3
Céphalées	0.7	1.8	2.0
Insomnie	0	1.4	0.7
Paresthésie	0.4	1.4	3.0
Hypoesthésie	0	1.4	0.7
Diminution de l'acuité mentale	0	1.1	0.3
Tremblements	0.7	1.1	0
Nervosité	0.4	1.1	0.7
<b>Appareil respiratoire</b>			
Gêne pharyngée	0	1.1	0.7

	% de patients		
	Placebo	Comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale	
		5 mg	10 mg
<b>Nombre de patients</b>	283	282	302
<b>Peau et structures cutanées</b>			
Transpiration	0.7	1.1	1.0
<b>Sens</b>			
Altération du goût	1.1	1.4	2.3
Vision brouillée	0	0.4	1.3

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

† Données tirées des études 039 et 049.

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

### **Innocuité dans les études à long terme**

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

### **Autres effets indésirables reliés au benzoate de rizatriptan**

Dans la section qui suit, les fréquences des effets cliniques indésirables moins fréquemment signalés sont présentées. Parce que les rapports comprennent les événements observés dans les études ouvertes, le rôle du rizatriptan benzoate dans leur lien de causalité ne peut être déterminé de manière fiable. Par ailleurs, la variabilité associée à la signalisation des effets indésirables, la terminologie utilisée pour décrire les effets indésirables, etc. limitent la valeur

des estimations de fréquences quantitatives fournies. Les fréquences des effets sont calculées comme le nombre de patients ayant pris des comprimés de rizatriptan benzoate 5 mg et 10 mg dans les études de Phase II et III (n = 3716) et qui ont signalé un effet divisé par le nombre total de patients exposés au rizatriptan benzoate. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà dans le tableau précédent, ceux trop conventionnels pour être instructifs, et ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à la prise du médicament. Les effets sont par ailleurs classés dans les catégories de systèmes corporels et énumérés par ordre de fréquence décroissante en utilisant les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont ceux définis comme étant ceux qui se produisent chez au moins 1/100 patients ; les effets indésirables peu fréquents sont ceux qui se produisent chez 1/100 à 1/1000 patients ; et les effets indésirables rares sont ceux qui se produisent chez moins de 1/1000 patients.

### **Organisme entier**

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

### **Système cardiovasculaire**

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

### **Appareil digestif**

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

### **Fonction métabolique**

Effets occasionnels : déshydratation.

### **Système musculo-squelettiques**

Effets occasionnels : faiblesse musculaire, raideur, myalgies, crampes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, et arthralgie.

### **Système nerveux/troubles psychiatriques**

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

### **Appareil respiratoire**

Effets fréquents : dyspnée, gêne pharyngée. Effets occasionnels : pharyngite, irritation nasale,

congestion nasale, gorge sèche, infection des voies respiratoires supérieures, bâillements, congestion des voies respiratoires, nez sec, épistaxis, troubles sinusiers. Effets rares : toux, hoquet, enrouement, rhinorrhée, éternuements, tachypnée, oedème pharyngé.

### **Sens**

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

### **Peau et structures cutanées**

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

### **Appareil génito-urinaire**

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

Les effets indésirables rapportés avec les comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale étaient semblables à ceux observés avec les comprimés de benzoate de rizatriptan.

## **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

### **Enfants (6 à 17 ans)**

L'innocuité des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale a été évaluée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) dans un essai clinique contrôlé contre placebo, dans lequel 462 patients ont reçu le rizatriptan pour traiter une seule crise migraineuse.

Le tableau 3 répertorie les effets indésirables chez les enfants indépendamment de la relation médicamenteuse (incidence  $\geq 1$  % et supérieure au placebo) après une dose unique de comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale.

**Tableau 3**

**Fréquence ( $\geq 1$  % et supérieure à un placebo) des effets indésirables chez les enfants âgés de 6 à 17 ans après une dose unique des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale ou du placebo au cours de la phase III des études cliniques contrôlées <sup>†</sup>**

	% de patients	
	Placebo	Comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale *
<b>Nombre de patients</b>	515	462
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausée	2,1	2,6

	% de patients	
	Placebo	Comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale *
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>		
Asthénie	0	1,1
Fatigue	1,7	2,4
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Somnolence	2,5	2,8

\* Le groupe des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale ont reçu la dose de 5 ou 10 mg.

† Données tirées de l'étude clinique 082.

### **Autres effets indésirables reliés aux comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale chez les enfants**

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

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

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

Les effets indésirables suivants ont également été signalés :

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

**Système nerveux** : syndrome sérotoninergique.

**Convulsions** : On a rapporté de très rares cas de convulsions après administration du benzoate de rizatriptan chez des patients présentant ou non des facteurs de risque ou des antécédents de convulsions (voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#)).

**Systeme musculosquelettique** : douleur faciale.

**Sens** : dysgueusie.

**Troubles vasculaires** : ischémie vasculaire périphérique.

**Troubles gastro-intestinaux** : colite ischémique.

**Pharmacodépendance :**

Bien que le benzoate de rizatriptan n'ait pas fait l'objet d'études particulières concernant la pharmacodépendance, aucun abus, tolérance au médicament, syndrome de sevrage ou conduite toxicophile n'a été observé chez les patients ayant reçu le benzoate de rizatriptan au cours des études cliniques ou de leur prolongation. Aucun des médicaments de la classe des agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1B/1D</sub> n'a causé de pharmacodépendance.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Interactions médicamenteuses**

**Alcaloïdes de l'ergot**

Les alcaloïdes de l'ergot sont associés à des réactions angiospastiques prolongées. Comme en théorie ces réactions peuvent être additives, l'administration concomitante de médicaments contenant de l'ergotamine ou alcaloïdes de l'ergot (tels que la dihydroergotamine et le méthysergide) et de rizatriptan dans un intervalle de moins de 24 heures est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

Le rizatriptan est principalement métabolisé par le sous-type A de la monoamine oxydase (MAOA). Lors d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses menée auprès de 12 sujets, l'administration concomitante du benzoate de rizatriptan à 10 mg et d'un inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide à 150 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation moyenne de l'aire sous la courbe et de la C<sub>max</sub> du rizatriptan de 119 % et de 41 %, respectivement. L'aire sous la courbe du métabolite actif N-monodesméthyl du rizatriptan a présenté une augmentation de plus de 400 %. On s'attend à ce que l'interaction avec les inhibiteurs non réversibles de la MAO soit encore plus importante. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B. La spécificité des inhibiteurs de la MAO-B diminue à des doses élevées et varie d'un patient à l'autre. Le rizatriptan est donc contre-indiqué chez les patients traités au moyen d'un inhibiteur de la MAO-A ou de la MAO-B (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Nadolol/Métoprolol**

Au cours d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses, on a évalué chez 12 sujets

en bonne santé les effets de doses multiples de nadolol à 80 mg ou de métoprolol à 100 mg toutes les 12 heures sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan. Aucune interaction pharmacocinétiques n'a été observée.

### **Contraceptifs oraux**

Dans une étude menée auprès de femmes volontaires en bonne santé (n = 18) et portant sur l'administration concomitante d'un contraceptif oral et du benzoate de rizatriptan à raison de 10 à 30 mg/jour pendant 6 jours, le rizatriptan n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol ni de la noréthindrone.

### **Autres agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>**

L'administration concomitante de rizatriptan et d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> n'a pas fait l'objet d'études chez les patients migraineux. Comme les réactions angiospastiques peuvent être additives, l'administration concomitante de rizatriptan et d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> dans un intervalle de moins de 24 heures est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Propranolol**

Le rizatriptan benzoate doit être administré avec prudence aux patients qui reçoivent du propranolol, puisque la pharmacocinétique du rizatriptan est imprévisible lorsque ces deux produits sont administrés de façon concomitante. Dans une étude portant sur l'administration concomitante de propranolol 240 mg/jour et d'une dose unique de rizatriptan 10 mg chez des sujets adultes en bonne santé (n = 11), l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques et la C<sub>max</sub> moyennes du rizatriptan ont été augmentées de 70 % et de 75 %, respectivement, lors de l'administration du propranolol. Chez un des sujets, l'aire sous la courbe a quadruplé et la C<sub>max</sub> a quintuplé. Les caractéristiques démographiques ne permettaient pas de distinguer ce patient des autres sujets. L'aire sous la courbe du métabolite actif N- monodéméthyl de rizatriptan n'a pas été modifiée par le propranolol. (Voir [POSOLOGIE et ADMINISTRATION](#)).

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

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant mettre la vie en danger ont été signalés après la commercialisation du produit pendant le traitement associant un inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et un agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> (triptans). (Voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#)).

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

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été évaluées. La prise d'aliments n'a eu aucun effet important sur la biodisponibilité du rizatriptan, mais a retardé d'une heure le temps nécessaire pour atteindre la C<sub>max</sub>. Lors des études cliniques, le rizatriptan a été administré sans égard à la

prise d'aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

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

### **Effets du médicament sur le style de vie**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le M-RIZATRIPTAN ODT est recommandé uniquement pour le traitement des crises de migraine aiguë. M-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être utilisé de façon prophylactique.

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

L'innocuité du traitement, en présence de plus de quatre crises de migraine en moyenne sur une période de 30 jours, n'a pas été établie.

### **Dose recommandée et ajustement de la posologie**

## **ADULTES**

### **M-RIZATRIPTAN ODT**

La dose recommandée pour les adultes est de 5 mg, en une seule prise, et la dose maximale recommandée, de 10 mg, en une seule prise. Les données ont démontré que la dose de 10 mg peut être plus efficace que la dose de 5 mg (voir [MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Études cliniques](#)). Le choix de la dose devrait donc être effectué sur une base individuelle, en soupesant les bienfaits possibles de la dose de 10 mg et les risques plus importants d'effets indésirables.

Il n'est pas nécessaire de prendre les comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale avec du liquide. Les comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale sont présentés dans un emballage-coque, lequel est inséré dans un sachet d'aluminium. Les patients ne devraient retirer l'emballage-coque du sachet d'aluminium externe qu'au moment de prendre le médicament. Les mains devraient être sèches pour ouvrir l'emballage-coque. Le comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale doit être placé sur la langue, où il se dissoudra et sera avalé avec la salive.

### **Doses additionnelles**

Les doses doivent être espacées d'au moins 2 heures; et ne devraient pas dépasser 20 mg (comprimés) en 24 heures.

#### **Patients recevant du propranolol**

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

#### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

L'aire sous la courbe du rizatriptan était plus élevée d'environ 44 % chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir [MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et conditions particulières](#)). Par conséquent, si le traitement est jugé nécessaire chez ces patients, le comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale à 5 mg doit être administré. La dose totale de 10 mg sur une période de 24 heures ne doit pas être dépassée. La prise de doses répétées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été évaluée.

#### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Le comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh) en raison de l'absence de données sur l'innocuité concernant ces patients. Les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient environ 30 % plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (voir [MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et conditions particulières](#)). Par conséquent, si le traitement est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, le comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale à 5 mg devrait être utilisé, jusqu'à un maximum de 10 mg en 24 heures. L'administration de doses répétées n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### **Patients atteints d'hypertension**

Le M-RIZATRIPTAN ODT est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension grave ou non maîtrisée. Chez les patients souffrant d'hypertension légère ou modérée ayant été normalisée, le traitement doit être instauré avec prudence à la plus faible dose efficace.

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun cas de surdosage avec le benzoate de rizatriptan n'a été rapporté au cours des études cliniques chez les adultes.

Le rizatriptan à 40 mg, administré à plus de 300 adultes en une seule dose ou en deux doses

espacées de deux heures, a été généralement bien toléré. Les étourdissements et la somnolence ont été les effets indésirables reliés au médicament les plus courants.

Au cours d'une étude clinique sur la pharmacologie de rizatriptan, une syncope et une bradycardie ont été observées chez deux des 12 adultes ayant reçu 80 mg de rizatriptan (dose cumulée en l'espace de quatre heures). Un des sujets, une femme âgée de 29 ans, a présenté des vomissements, une bradycardie et des étourdissements trois heures après la prise de 80 mg de rizatriptan (administré en l'espace de deux heures) ; un bloc AV de troisième degré, enrayé au moyen de l'atropine, a été observé une heure après l'apparition des autres symptômes. L'autre sujet, un homme de 25 ans, a présenté des étourdissements transitoires, une syncope, de l'incontinence et une pause systolique de 5 secondes (relevée à ECG) immédiatement après une prise de sang douloureuse. La prise de sang a eu lieu deux heures après la prise de 80 mg de rizatriptan (administré en l'espace de quatre heures).

En outre, d'après la pharmacologie du rizatriptan, une hypertension et des symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après un surdosage. La décontamination gastro-intestinale (c.-à-d., un lavage gastrique suivi par l'administration de charbon activé) devrait être envisagée chez les patients semblant présenter un surdosage avec des comprimés oraux dispersibles de rizatriptan benzoate. La demi-vie d'élimination du rizatriptan est 2 à 3 heures (voir [MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être poursuivie pendant au moins 12 heures, et ce, même en l'absence de symptômes cliniques.

Il n'existe aucun antidote spécifique contre le rizatriptan. En cas d'intoxication grave, on recommande d'administrer les soins d'urgence tels que le dégagement des voies aériennes, une oxygénation et une ventilation adéquates et la surveillance et le maintien de la fonction cardiovasculaire.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le benzoate de rizatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine  $1B/1D$  (5-HT $_{1B/1D}$ ). Le rizatriptan est doté d'une affinité élevée pour les récepteurs 5-HT $_{1B}$  et 5-HT $_{1D}$  clonés, et d'une faible affinité pour les autres sous-types de récepteurs 5-HT $_1$  (5-HT $_{1A}$ , 5-HT $_{1E}$ , 5-HT $_{1F}$ ) et pour les récepteurs 5-HT $_7$ . Il n'exerce aucune activité significative sur 5-HT $_{2}$ , 5-HT $_{3}$ , les récepteurs alpha - et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou de benzodiazépine.

Les théories actuelles sur l'étiologie de la migraine suggèrent que les symptômes de la migraine sont dus à une vasodilatation locale crânienne et/ ou à la libération de peptides vasoactifs et pro-

inflammatoires par les terminaisons nerveuses sensibles du nerf trijumeau activé. L'effet thérapeutique du rizatriptan dans la migraine peut probablement être attribuée à l'activité agoniste de ce produit au site des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> situés au niveau des terminaisons nerveuses trigéminées et des vaisseaux sanguins intracrâniens et extracrâniens dilatés durant une crise migraineuse. L'activation de ces récepteurs provoque une constriction des vaisseaux crâniens, prévient la libération de neuropeptides et diminue la transmission des signaux de la douleur dans le système trigéminé.

### **Pharmacocinétique**

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

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

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

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

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

Le rizatriptan n'est pas un inhibiteur des activités des isoformes 3A4/5 du cytochrome hépatique humain P<sub>450</sub>, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1 ; le rizatriptan est un inhibiteur compétitif (K<sub>i</sub> = 1400 nM) du cytochrome P<sub>450</sub> 2D6, mais seulement à des concentrations élevées, cliniquement inutiles

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

**Tableau 4**

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

	Moyenne arithmétique (±É.T.)	
	Benzoate de Rizatriptan comprimé à désintégration orale à 5 mg	Benzoate de Rizatriptan comprimé à désintégration orale à 10 mg
<b>ASC<sub>(0-∞)</sub> (ng•hr/mL)<sup>a</sup></b>	33,2 ± 9,8	75,9 ± 24,7
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)<sup>a</sup></b>	11,1 ± 4,7	20,3 ± 7,9
<b>T<sub>max</sub> (hr)</b>	1,6 ± 0,8*	2,5 ± 1,4*
<b>t<sub>½</sub> (hr)<sup>b</sup></b>	1,6	1,7
<b>Clairance plasmatique (mL/min)<sup>c</sup></b>	1121,2 ± 241,6	1099,3 ± 251,7

<sup>a</sup> Valeur corrigée pour le contenu mesuré

<sup>b</sup> Moyenne harmonique

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

\* P <0,05 vs comprimés

É.T. = Écart type

### Populations et situations particulières

**Enfants:** L'ASC moyenne<sub>0-∞</sub> et C<sub>max</sub> des comprimés de rizatriptan benzoate (10 mg par voie orale) ont été environ 12 % et 19 % plus élevées chez les adolescents (n = 12) par rapport aux données historiques chez les adultes, respectivement.

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

l'administration d'une dose unique des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale à 10 mg chez les adultes.

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

Dans une étude contrôlée par placebo et à répartition aléatoire menée précédemment auprès de 291 adolescents migraineux âgés de 12 à 17 ans, l'efficacité des comprimés de benzoate de rizatriptan à 5 mg (administrés sans égard au poids corporel) n'était pas différente à celle du placebo.

L'efficacité des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale chez les patients pédiatriques (12 à 17 ans) a été évaluée dans une autre étude multicentres, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, de groupes en parallèle (n = 570). En utilisant une stratégie de posologie basée sur le poids, les patients de 20 kg à moins de 40 kg ont reçu du rizatriptan 5 mg et les patients  $\geq$  40 kg ont reçu du rizatriptan 10 mg. Dans cette étude, on a observé une différence de 9 % entre le traitement actif et le placebo pour le critère primaire d'efficacité de soulagement de la douleur (réduction de la douleur modérée ou sévère à aucune douleur) 2 heures après le traitement (31 % sous rizatriptan contre 22 % pour le placebo (p = 0,025)). Aucune différence significative du critère secondaire de soulagement de la douleur (réduction de la douleur modérée ou grave à légère ou aucune douleur) n'a été constatée. La non-réactivité à l'acétaminophène et aux AINS n'a pas été prospectivement établie dans la population.

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

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

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

**Insuffisance hépatique :** Après administration orale chez des patients présentant une insuffisance hépatique provoquée par une cirrhose alcoolique légère à modérée du foie, les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient similaires chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, par rapport à un groupe témoin de sujets sains ; les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient environ 30 % plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#)). Puisqu'il n'y a pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère

(stade C de Child-Pugh), le rizatriptan est contre-indiqué chez cette population (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Insuffisance rénale :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de créatinine 10-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC<sub>0-∞</sub> de rizatriptan n'était pas significativement différente de celle des sujets sains. Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine < 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), toutefois, l'ASC pour le rizatriptan était environ 44 % plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#)).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut aviser le patient de ne retirer les comprimés à désintégration orale du sachet d'aluminium externe qu'au moment de prendre le médicament.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

M-RIZATRIPTAN ODT 5 mg sont des comprimés blancs, ronds, plats au bord biseauté, gravés d'un « HP » sur une face et « 238 » sur l'autre. Chacun des comprimés à désintégration orale est emballé individuellement dans une plaquette alvéolée à l'intérieur d'un sachet d'aluminium (sachet). Disponible en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

M-RIZATRIPTAN ODT 10 mg sont des comprimés blancs, ronds, plats au bord biseauté, gravés d'un « HP » sur une face et « 239 » sur l'autre. Chacun des comprimés oraux dispersibles est emballé individuellement dans une plaquette alvéolée à l'intérieur d'un sachet d'aluminium (sachet). Disponible en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

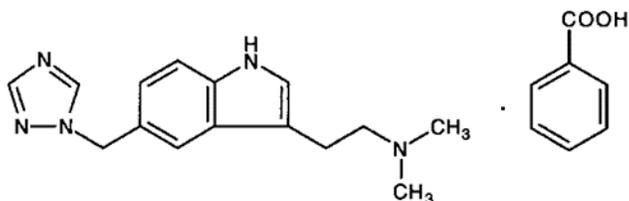
Nom propre : benzoate de rizatriptan

Nom chimique : *N,N*-diméthyle-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1*H*-indole- 3-monobenzoate d'éthanamine

Formule moléculaire :  $C_{22}H_{25}N_5O_2$  (Benzoate de rizatriptan)  
 $C_{15}H_{19}O_5$  (Rizatriptan)

Masse moléculaire : Le poids moléculaire du benzoate de rizatriptan est 391,5 g/mol

Formule développée :



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

### ESSAIS CLINIQUES

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

Rizatriptan (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence €	% Rapport des moyennes géométriques	90% d'intervalle de confiance
AUC <sub>t</sub> (ng*h/ml)	109,17 111,84 (22,00)	115,01 118,68 (24,06)	94,91	91,32 – 98,65
AUC <sub>inf</sub> (ng*h/ml)	110,52 113,19 (21,79)	116,251 119,91 (23,89)	95,07	91,53 – 98,75
C <sub>max</sub> (ng/ml)	27,26 28,11 (25,51)	29,98 31,94 (37,49)	90,91	83,54 – 98,93
T <sub>max</sub> ± (h)	1,33 (0,53 – 3,00)	1,25 (0,50 – 3,00)		
T <sub>½</sub> § (h)	2.20 (19.49)	2.31 (13.25)		

\* Produit à expérimenter : M-RIZATRIPTAN ODT 10 mg (Mantra Pharma Inc.)

€Produit de référence : Maxalt Smelt<sup>MD</sup> 10 mg (Merck Sharp & Dohme BV., Les Pays-Bas)

± Exprimé comme la médiane (portée)

§ Exprimé comme la moyenne arithmétique (% CV)

## Résultats de l'étude chez les adultes

### Comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale

Deux études multicentriques avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, présentant des protocoles semblables à ceux des études portant sur les comprimés de benzoate de rizatriptan, ont confirmé l'efficacité des comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale dans le traitement des crises de migraine aiguë chez les adultes. Dans l'une des études (n = 311), le taux de soulagement des céphalées, mesuré deux heures après la prise du médicament chez les patients ayant reçu les comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale à 5 mg et à 10 mg, a été d'environ 66 %, comparativement à 47 % chez les sujets du groupe placebo. Dans une étude de plus grande envergure (n = 547), le taux de soulagement des céphalées, mesuré deux heures après la prise du médicament, a été de 59 % chez les patients ayant reçu les comprimés à désintégration orale à 5 mg et de 74 % chez ceux ayant reçu les comprimés à désintégration orale à 10 mg, comparativement à 28 % chez les sujets du groupe placebo. Le soulagement des céphalées a été significatif sur le plan statistique aussi rapidement que 30 minutes après la prise du comprimé à désintégration orale à 10 mg. En outre, la dose de 10 mg était plus efficace que la dose de 5 mg après deux heures. Le comprimé de benzoate de rizatriptan à désintégration orale a aussi permis de soulager l'incapacité fonctionnelle, les nausées, la photophobie et la phonophobie qui accompagnent souvent les crises migraineuses.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie non clinique

#### ***In Vitro***

Rizatriptan s'est avéré être un agoniste sélectif aux récepteurs humains 5-HT<sub>1B</sub> (Cl<sub>50</sub> 11 nM) et 5-HT<sub>1D</sub> (Cl<sub>50</sub> 41nM) avec l'activité réduite de 20 à 40 fois aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> grâce à la liaison des radioligands et des essais biologiques pharmacologiques fonctionnels.

Le rizatriptan n'a aucune activité significative aux sous-types du récepteur 5-HT<sub>2</sub> ou 5-HT<sub>3</sub> ou aux récepteurs adrénergiques alpha et bêta, aux récepteurs dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou des benzodiazépines.

Le rizatriptan a provoqué une constriction des artères cérébrales (artères méningées moyennes) humaines isolées (CE<sub>50</sub> de 0,09 mcM), mais ses effets vasoconstrictifs sur les artères coronaires humaines isolées étaient significativement moins puissants (CE<sub>50</sub> de 1,0 mcM), la réponse maximale étant 5,6 fois moins élevée.

Le métabolite primaire du rizatriptan, dérivé de l'acide indole acétique, était dépourvu d'activité aux récepteurs humains 5-HT. Le métabolite mineur, l'activité conservée du monodesméthyl-rizatriptan aux récepteurs humains 5-HT<sub>1B</sub> (Cl<sub>50</sub>19 nM) et 5-HT<sub>1D</sub> (Cl<sub>50</sub>9 nM). Le métabolite 6-hydroxytryptamine du rizatriptan qui n'est observé qu'à de faibles niveaux chez l'homme avait une affinité de Cl<sub>50</sub>600nM aux récepteurs adrénergiques à α2a et de Cl<sub>50</sub>140 nM à α2c.

#### ***In vivo***

Le rizatriptan a provoqué une vasoconstriction proportionnelle à la dose dans le réseau vasculaire de l'artère carotide chez les chiens anesthésiés (DE<sub>50</sub> de 54 µg/kg I.V. ; concentration plasmatique 16 ng/mL) avec une sélectivité pour la craniovasculature puisque les effets n'ont pas été observés dans l'artère coronaire jusqu'à ce que de fortes concentrations plasmatiques (>137 ng/mL) aient été atteintes. Chez les furets, le rizatriptan a provoqué une vasoconstriction dans l'artère carotide (DE<sub>50</sub> de 20 µg/kg I.V.) sans aucune preuve de tachyphylaxie à 3 doses consécutives de 15 µg/kg I.V.

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

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

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

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

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

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

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

### **Pharmacocinétique des animaux**

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

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

La radioactivité était largement distribuée dans tout l'organisme après administration par voie

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

Des études de toxicocinétique ont démontré un transfert placentaire élevé de rizatriptan chez des rates en gestation et des lapins gravides et un transfert élevé de lait chez des rates lactantes (voir [TOXICOLOGIE, Reproduction](#)).

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

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

De façon générale, il n'y avait pas de différences significatives dans le métabolisme qualitatif de rizatriptan chez les rongeurs et les êtres humains en ce qui concerne la fréquence des doses (doses orales uniques ou multiples), l'importance de la dose (doses pertinentes sur le plan thérapeutique ou toxicologique) ou le sexe. Cependant, le degré de métabolisme variait selon l'espèce. Rizatriptan et ses métabolites étaient éliminés principalement par voie rénale, bien que l'excrétion biliaire ait également contribué à leur élimination chez les rats. Rizatriptan a subi un métabolisme plus efficace chez les chiens et les êtres humains lorsqu'il a été comparé à deux espèces de rongeurs, moins de 15% de doses orales ont été excrétés dans l'urine sous forme inchangée. Le dérivé de l'acide indole acétique de rizatriptan était le métabolite le plus important chez toutes les espèces étudiées bien que le N-oxyde similaire était également un métabolite important chez les rats et les chiens.

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

les selles. La majorité de la radioactivité urinaire après l'une ou l'autre des voies d'administration représentait les métabolites alors que le médicament qui est demeuré inchangé représentait environ 7% (p.o.) et 21% (I.V.) de la radioactivité.

### **Pharmacodynamique chez l'humain**

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La dose approximative DL<sub>50</sub> du rizatriptan administré par voie orale était de 700 mg/kg et 2227 mg/kg chez les souris et les rats, respectivement. Les valeurs approximatives DL<sub>50</sub> du rizatriptan administré par voie intraveineuses étaient de 89 et 141 mg/kg chez les souris et les rats, respectivement.

### **Toxicité chronique**

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

### **Carcinogénèse**

Le potentiel cancérigène du rizatriptan a été évalué dans une étude de 106 semaines chez des

rats et dans une étude de 100 semaines chez des souris aux doses orales allant jusqu'à 125 mg/kg/jour (625 fois la dose humaine de 10 mg ou de 0,2 mg/kg). Ces doses ont entraîné des marges d'exposition (rapports de l'ASC) allant jusqu'à 600 et 400 fois chez les rats et les souris, respectivement, supérieures à l'exposition systémique humaine à une dose thérapeutique de 10 mg (0,2 mg/kg). Aussi bien pour des rats et que pour des souris, aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée avec l'augmentation des doses de rizatriptan.

### **Mutagenèse**

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

### **Reproduction**

Aucun effet secondaire sur la fertilité ou la fonction reproductrice, et aucune toxicité fœtale ou aucune malformation n'a été observée chez des rats femelles et mâles (sauf une légère diminution du poids corporel à une dose élevée) ayant reçu des doses orales de rizatriptan allant jusqu'à 100 et 250 mg/kg/jour, respectivement (500 et 1250 fois la dose humaine de 10 mg ou de 0,2 mg/kg). Par ailleurs, aucun effet secondaire sur des paramètres reproducteurs n'a été décelé au début ou à la fin de la gestation, ou pendant la période de lactation. Ces doses ont fourni des marges d'exposition supérieures à 900 fois au-dessus de l'exposition systémique humaine, conformément au rapport de l'ASC dérivé de quantités de médicaments de rats maternels par rapport aux humains traités avec une dose de 10 mg (0,2 mg/kg). Le transfert placentaire élevé s'est produit, comme attesté par des taux plasmatiques fœtaux de rats de 20 à 40% des taux plasmatiques maternels. Le transfert élevé de lait s'est produit, et a entraîné des taux de lait de rats qui étaient 5 fois, ou supérieurs, aux taux plasmatiques maternels. Bien qu'une exposition maternelle, fœtale et néonatale élevée au rizatriptan s'est produite dans ces études, aucun effet secondaire lié au traitement n'a été observé sur la survie F<sub>1</sub>, le développement, le comportement, la fonction reproductrice, ou l'histologie testiculaire, tout comme aucun effet secondaire n'a été observé dans la progéniture F<sub>2</sub>.

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

### **Développement**

Il n'y avait aucun effet secondaire sur le développement fœtal chez des rats ou des lapins exposés à de très grandes quantités de la dose thérapeutique humaine de rizatriptan au début et à la fin de la gestation. Le transfert placentaire élevé de rizatriptan a été décrit par des taux plasmatiques et de tissus fœtaux.

## RÉFÉRENCES

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

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **<sup>P</sup>M-RIZATRIPTAN ODT**

#### **Comprimés de benzoate de rizatriptan à désintégration orale**

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

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

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

#### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

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

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

#### **Les effets de ce médicament :**

On croit que les crises de migraine sont causées par une dilatation des vaisseaux sanguins à la surface du cerveau.

M-RIZATRIPTAN ODT réduit le diamètre de ces vaisseaux et soulage la douleur et les autres symptômes reliés à la migraine.

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

Vous ne devez pas prendre M-RIZATRIPTAN ODT si :

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

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

M-RIZATRIPTAN ODT ne doit pas être utilisé dans les 24 heures suivant un traitement au moyen d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> tel que le sumatriptan (Imitrex\*), le naratriptan (Amerge\*) ou le zolmitriptan (Zomig\*), ou d'un dérivé de l'ergot, tels l'ergotamine, la dihydroergotamine ou le méthysergide.

Veillez également consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

#### **L'ingrédient médicinal est :**

benzoate de rizatriptan

#### **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Arômes de menthe poivrée (arômes de menthe poivrée comprend maltodextrine et fécule de maïs), aspartame, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, silicate de calcium et stéarylfumarate de sodium.

#### **Les formes posologiques sont :**

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

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

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Si vous répondez OUI à l'une ou l'autre des questions ci-

## IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

dessous ou si vous ne connaissez pas la réponse, consultez votre médecin avant de commencer à prendre M-RIZATRIPTAN ODT.

- Êtes-vous enceinte ? Pensez-vous être enceinte ? Tentez-vous de devenir enceinte ? Utilisez-vous une méthode de contraception qui n'est pas très fiable ? Allaitiez-vous ?
- **Présentez-vous ou avez-vous déjà présenté une douleur ou un serrement au niveau de la poitrine (pouvant s'étendre vers le cou, la mâchoire ou le bras), un essoufflement, des battements de cœur rapides ou irréguliers ? Souffrez-vous d'angine de poitrine ?**
- Avez-vous déjà souffert d'une maladie cardiaque ou vasculaire ? Avez-vous déjà subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ?
- **Présentez-vous un ou plusieurs facteurs de risque de maladie cardiaque : tension artérielle ou taux de cholestérol élevés, tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux importants de maladie cardiaque ? Êtes-vous ménopausée ou êtes-vous un homme de plus de 40 ans ?**
- Vous est-il déjà arrivé de devoir interrompre la prise de ce médicament ou de tout autre médicament en raison d'une allergie ou d'une autre réaction défavorable ?
- Pour soigner vos migraines, prenez-vous un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub> tels Imitrex\* (succinate de sumatriptan/sumatriptan), Amerge\* (chlorhydrate de naratriptan/naratriptan) ou Zomig\* (zolmitriptan), ou un médicament à base d'ergotamine, de dihydroergotamine ou de méthysergide ?
- Prenez-vous un médicament contre la dépression, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'oxalate d'escitalopram et la fluoxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine et la duloxétine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ?
- Avez-vous déjà présenté un mal de tête accompagné d'un engourdissement d'un côté du corps ?
- Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert d'épilepsie ou de convulsions ?
- Souffrez-vous ou avez-vous déjà souffert d'une maladie du foie ou des reins ?
- Cette crise de migraine est-elle différente de celles dont vous souffrez habituellement ?
- Êtes-vous âgé de plus de 65 ans ?

### Patients atteints de phénylcétonurie

Il est important que vous sachiez que ce produit renferme de la phénylalanine (un composant de l'aspartame). Les comprimés M-RIZATRIPTAN ODT à 5 mg contiennent 0,56 mg de phénylalanine et les comprimés M-RIZATRIPTAN ODT à 10 mg contiennent 1,12 mg de phénylalanine.

### Utilisation continue de M-RIZATRIPTAN ODT :

Une utilisation excessive de M-RIZATRIPTAN ODT pourrait entraîner des maux de tête chroniques ou une augmentation

marquée de la fréquence des crises migraineuses. Si c'est votre cas, communiquez avec votre médecin; il se peut que vous ayez à cesser de prendre M-RIZATRIPTAN ODT.

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

### Utilisation de M-RIZATRIPTAN ODT pendant la grossesse :

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Demandez à votre médecin des directives sur l'utilisation de M-RIZATRIPTAN ODT si vous prenez un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, l'oxalate d'escitalopram et la fluoxétine, ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine et la duloxétine, pour traiter une dépression. L'administration de médicaments de la classe des triptans, comme M-RIZATRIPTAN ODT, avec des ISRS ou des IRSN, des médicaments pour le traitement de la dépression et des troubles de l'humeur, peut causer un syndrome sérotoninergique, soit un trouble pouvant mettre la vie en danger. Parmi les signes et les symptômes du syndrome sérotoninergique, on compte, notamment, agitation, diarrhée, hallucinations, coma, perte de coordination, nausées, fréquence cardiaque rapide, vomissements, augmentation de la température du corps, variations de la tension artérielle et hyperréflexivité (exagération des réflexes).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

**Dose habituelle :**

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

Les comprimés de M-RIZATRIPTAN ODT doivent être conservés dans leur emballage jusqu'au moment de les prendre. Ne poussez pas les comprimés à travers la plaquette alvéolée; Plutôt, épilucher la plaquette alvéolée avec les mains sèches et placez le comprimé sur votre langue. M-RIZATRIPTAN ODT se dissoudra rapidement et sera avalé avec la salive. Aucun liquide n'est requis pour prendre le comprimé.

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

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

**Surdose :**

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de M-RIZATRIPTAN ODT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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

**Effets secondaires fréquents**

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

survient, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin avant de poursuivre la prise de M-RIZATRIPTAN ODT.

**Effets secondaires peu fréquents**

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

**Effets secondaires rares**

- Essoufflement, respiration sifflante, augmentation des battements cardiaques, gonflement des paupières, du visage, de la langue ou des lèvres, éruption cutanée, bosses, urticaire ou spasmes des vaisseaux sanguins des membres, y compris froideur et engourdissement des mains et des pieds. Ces effets sont rares, mais en leur présence, cessez la prise de M-RIZATRIPTAN ODT et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Douleur abdominale soudaine ou grave. Si cet effet survient, arrêtez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin.

**Effets secondaires très rares**

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

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

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>Fréquents</b>	Sensations de douleur, d'oppression ou de serrement au niveau de la poitrine, du cou, de la gorge, de la mâchoire ou des bras			√
	Fourmillements, bouffées de chaleur, lourdeur ou oppression dans n'importe quelle région du corps	√		
	Maux de tête, étourdissements, fatigue, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, somnolence	√		
	Battements de cœur rapides ou irréguliers			√
<b>Peu fréquents</b>	Apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un côté du corps (commençant souvent au niveau du bras)			√
	Douleurs musculaires			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>Rares</b>	Essoufflement, respiration sifflante, augmentation des battements cardiaques, gonflement des paupières, du visage, de la langue ou des lèvres, éruption cutanée, bosses, urticaire ou spasmes des vaisseaux sanguins des membres			√
	Douleur abdominale soudaine ou grave			√
	<b>Très rares</b>	Convulsions		
	Spasmes des vaisseaux sanguins du côlon (gros intestin)			√

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Rangez vos médicaments hors de la portée des enfants. M-RIZATRIPTAN ODT pourrait être dangereux pour les enfants. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver ce comprimé à désintégration orale à la

## IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

température ambiante (15°C - 30°C) et protéger de l'humidité.

Les comprimés de M-RIZATRIPTAN ODT ne doivent être retirés de sa plaquette alvéolée qu'au moment de prendre le médicament.

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

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

Le présent dépliant a été rédigé par Mantra Pharma Inc.  
1000 rue Du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Dernière révision: 20 juin 2024

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

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

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

#### Pour en savoir davantage au sujet de M-RIZATRIPTAN ODT

:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en contactant Mantra Pharma Inc. au [medinfo@mantrapharma.ca](mailto:medinfo@mantrapharma.ca), ou au 1-833-248-7326.

Les informations présentes dans ce document sont à jour en date de la dernière révision indiquée ci-dessous. Pour voir les informations les plus à jour, veuillez visiter notre site web ou contactez-nous directement.