MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MAXALT®

comprimés de benzoate de
rizatriptan, norme d'Organon

10 mg de rizatriptan

ET

MAXALT RPD®

Cachets ultra-fondants de benzoate de
rizatriptan, USP

5 mg et 10 mg de rizatriptan

Agoniste des récepteurs de la 5-HT_1

Antimigraineux

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9H 4M7
Canada
www.organon.ca

Date de révision :
le 11 mai 2021

Numéro de la demande : 251099 et archivage interne en date du 15 novembre 2023

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 20
SURDOSAGE 21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE 26
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 27
ÉTUDES CLINIQUES 27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 29
TOXICOLOGIE 33
RÉFÉRENCES 35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 36

MAXALT®

comprimés de benzoate de rizatriptan, norme d'Organon

et

MAXALT RPD®

cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg	Oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon prégélifié
Orale	Cachets ultra-fondants à 5 mg et à 10 mg	Aspartame, gélatine, glycine, mannitol et arôme de menthe poivrée

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

MAXALT® (benzoate de rizatriptan) est indiqué :

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

MAXALT® n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine ni pour le traitement de la migraine basilaire, ophtalmoplégique ou hémiplégique (voir CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité et l'efficacité de MAXALT® 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 MAXALT® n'ayant pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, l'administration de ce médicament aux patients de ce groupe d'âge n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et situations particulières).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MAXALT® n'ayant pas fait l'objet d'études adéquates auprès des patients de plus de 65 ans, l'administration de ce médicament aux patients de ce groupe d'âge n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

MAXALT® est contre-indiqué chez les patients présentant des signes ou des symptômes, passés ou présents, de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral, de maladie vasculaire périphérique, de cardiopathie valvulaire ou d'arythmie cardiaque (plus particulièrement de tachycardie). En outre, MAXALT® ne devrait pas être administré aux patients présentant d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes graves (p. ex., maladie athéroscléreuse ou cardiopathie congénitale). La cardiopathie ischémique inclut, entre autres, tout type d'angine de poitrine (p. ex., angor d'effort stable et crises angiospastiques tel angor de Prinzmetal), toute forme d'infarctus du myocarde et toute 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 MAXALT® 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).

MAXALT® est contre-indiqué dans les 24 heures suivant un traitement avec un autre agoniste de la 5-HT_1 ou un alcaloïde de l'ergot, tels la dihydroergotamine et le méthysergide.

MAXALT® est contre-indiqué chez les patients atteints de migraine basilaire, ophtalmoplégique ou hémiplégique.

MAXALT® est contre-indiqué chez les patients traités au moyen d'un inhibiteur de la MAO ou ayant cessé un traitement au moyen d'un inhibiteur de la MAO depuis moins de deux semaines (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

MAXALT® 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

MAXALT® ne devrait être administré qu'aux patients chez qui le diagnostic de migraine est clairement établi.

Si un patient ne réagit pas à la dose initiale de rizatriptan, le diagnostic de migraine devrait être remis en question avant d'administrer une deuxième dose.

Effets psychomoteurs
Des étourdissements, de la somnolence et de l'asthénie ou de la fatigue ont été rapportés par certains patients au cours des études cliniques portant sur MAXALT® (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On doit aviser les patients d'éviter de conduire une automobile ou de faire fonctionner une machine jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que MAXALT® n'entraîne chez eux aucune de ces réactions.

Système cardiovasculaire
Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde et d'autres troubles cardiaques
MAXALT® 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$_1$, 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$_1$, et pourraient donc être observés avec la prise de MAXALT®. En raison du risque potentiel de vasospasmes coronariens associé à cette classe de médicaments (agonistes de la 5-HT$_{1B/1D}$), MAXALT® ne devrait pas être administré à des patients atteints de cardiopathie angiospastique ou ischémique confirmée (voir CONTRE-INDICATIONS). MAXALT® 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. MAXALT® 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 MAXALT® chez les patients présentant des facteurs de risque. Cependant, l'absence de réactions cardiovasculaires lors de la prise initiale de MAXALT® n'exclut pas la possibilité d'observer ces manifestations lors des doses subséquentes.

Les personnes qui utilisent MAXALT® 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 MAXALT®.

Si des symptômes d'angine surviennent après l'utilisation de MAXALT®, 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 MAXALT®.
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 MAXALT® 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_1
MAXALT® 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_1. Étant donné la vaste utilisation des agonistes des récepteurs de la 5-HT_1 dans le traitement de la migraine, la fréquence de ces événements demeure extrêmement faible.

Données obtenues avant la commercialisation de MAXALT®
Des 4 200 patients traités au moyen d'au moins une dose orale de 5 mg ou de 10 mg de rizatriptan dans le cadre d'études cliniques précédant la commercialisation de MAXALT®, 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 MAXALT®
Des événements cardiovasculaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de MAXALT®. 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 à MAXALT®, 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$_1$
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$_1$, 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 MAXALT® 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$_1$ 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$_1$ 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 hyperhémié (~10 %). La portée de ces observations sur l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs de la 5-HT$_1$ n'est pas connue.

MAXALT® n'a pas fait l'objet d'études de ce type. Toutefois, puisque les agonistes des récepteurs de la 5-HT$_1$ 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$_1$ peuvent entraîner des réactions angiospastiques autres qu'un angiospasme coronarien. La vaste somme des données de post-commercialisation accumulées jusqu'à maintenant a montré qu'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT$_1$ 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 5-HT_1 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 MAXALT® (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, MAXALT® 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 cachets ultra-fondants MAXALT RPD® renferment de l'aspartame, une source de phénylalanine. Les cachets ultra-fondants à 5 mg et à 10 mg contiennent l'équivalent de 1,05 mg et de 2,10 mg de phénylalanine, respectivement.

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

Système immunitaire
Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques ou anaphylactoïdes) peuvent survenir, quoique rarement, chez les patients traités au moyen d'un agoniste des récepteurs de la 5-HT_1 tel que MAXALT®. 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, MAXALT® ne devrait pas être utilisé chez des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes apparentés des récepteurs de la 5-HT_1.

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_1 ait été administré à des patients pour soulager une céphalée intense qui s'est subséquemment 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 MAXALT® n'entraîne aucun soulagement.

Troubles convulsifs
On doit user de prudence lorsqu'on administre MAXALT® 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 MAXALT® chez des patients présentant ou non des facteurs de risque ou des antécédents de convulsions (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit, Système nerveux).

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

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

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline et syndrome sérotoninergique
Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant mettre la vie en danger ont été signalés pendant le traitement associant un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)/un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et un agoniste des récepteurs de la 5-HT_1 (triptan). Si l'administration simultanée de MAXALT® 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 MAXALT® 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 de MAXALT® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Populations particulières).

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MAXALT® 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 MAXALT® 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
MAXALT® (benzoate de rizatriptan) doit être administré avec prudence aux patients atteints de maladies susceptibles de modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination des médicaments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières).

Surveillance et analyses de laboratoire
Aucune analyse de laboratoire spécifique n'est recommandée pour évaluer les patients avant ou après le traitement au moyen de MAXALT®.

EFFETS INDÉSIRABLES

Apercu 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_1. Ces effets sont extrêmement rares et la plupart sont survenus chez des patients qui présentaient des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Les effets rapportés comprennent un angiospasme coronarien, une ischémie myocardique transitoire, un infarctus du myocarde, une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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

Utilisation de MAXALT® dans les études cliniques contrôlées
Effets indésirables propres aux agonistes de la 5-HT_1
Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs de la 5 HT_1, MAXALT® 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 3 700 adultes ayant reçu des doses uniques ou multiples de comprimés MAXALT®. Les effets indésirables rapportés le plus couramment au cours du traitement au moyen de MAXALT® ont été de l'asthénie ou de la fatigue, de la somnolence, une sensation de douleur ou d'oppression et des étourdissements. Ces effets semblaient varier en fonction de la dose. Au cours des études de prolongation où les patients ont été traités pour de multiples crises pendant un an, 4 % des patients (59 sur 1 525) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables.

Les tableaux 1 et 2 dressent la liste respective des effets indésirables, indépendamment de leur relation avec le médicament (fréquence ≥ 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo), observés après la prise d'une dose unique des comprimés MAXALT® ou des cachets ultra-fondants MAXALT RPD®. 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 (≥ 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 MAXALT® ou du placebo (avant l'administration d'une dose subséquente) au cours de la phase III des études cliniques contrôlées†

	% de patients		
	Placebo	**MAXALT® 5 mg**	**MAXALT® 10 mg**
Nombre de patients	627	977	1 167
Symptômes pouvant être d'origine cardiaque			
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
Organisme entier			
Asthénie/fatigue	2,1	4,2	6,9
Douleur abdominale	1,0	1,7	2,2
Appareil digestif			
Nausées	3,5	4,1	5,7
Sécheresse buccale	1,3	2,6	3,0
Vomissements	2,1	1,6	2,3
Système nerveux			
Étourdissements	4,5	4,2	8,9
Somnolence	3,5	4,2	8,4
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
Peau et structures cutanées			
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 cachets ultra-fondants MAXALT RPD® ou du placebo (avant l'administration d'une dose subséquente) au cours de la phase III des études cliniques contrôlées†

	% de patients		
	Placebo	**MAXALT RPD® 5 mg**	**MAXALT RPD® 10 mg**
Nombre de patients	283	282	302
Symptômes pouvant être d'origine cardiaque			
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
Organisme entier			
Asthénie/fatigue	0,4	2,1	3,6
Appareil digestif			
Sécheresse buccale	2,1	6,4	6,0
Nausées	5,7	6,4	7,0
Dyspepsie	0,7	1,1	2,0
Régurgitation acide	0	1,1	0,7
Hypersalivation	0	0	1,3
Système musculosquelettique			
Lourdeur locale	0	0	1,0
Système nerveux			
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
Appareil respiratoire			
Gêne pharyngée	0	1,1	0,7
Peau et structures cutanées			
Transpiration	0,7	1,1	1,0
Sens			
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.

MAXALT® a été généralement bien toléré. Les effets indésirables ont été habituellement légers et transitoires. Au cours des études cliniques, les effets indésirables n'ont pas été plus fréquents lorsque la posologie a été augmentée à 3 doses en l'espace de 24 heures. La fréquence des effets indésirables n'a pas été influencée par l'âge, le sexe ou l'utilisation de médicaments prophylactiques. Les données ne sont pas suffisantes pour déterminer l'influence de la race sur les effets indésirables.

Innocuité dans les études à long terme
Lors des études de prolongation, 16 150 crises de migraine ont été traitées avec les comprimés MAXALT® à 5 mg, et 24 043 crises de migraine, avec les comprimés MAXALT® à 10 mg, sur une période allant jusqu'à un an, chez 1 854 patients au total. En général, le type d'effets indésirables cliniques observés dans les phases de prolongation a été semblable à celui rapporté dans les études à court terme. Toutefois, tel qu'on s'y attendait, la fréquence de la plupart des effets indésirables cliniques était environ trois fois plus élevée dans les phases de prolongation en raison de la durée d'observation accrue. Les effets indésirables les plus courants lors d'une crise (soit ceux dont la fréquence était d'au moins 1 %) ont été, pour MAXALT® à 5 mg et à 10 mg respectivement, des nausées (3 %, 4 %), des étourdissements (2 %, 2 %), de la somnolence (2 %, 4 %), de l'asthénie/de la fatigue (2 %, 2 %), des céphalées (1 %, 2 %), des vomissements (1 %, < 1 %), des douleurs thoraciques (< 1 %, 1 %) et de la paresthésie (< 1 %, 2 %). Comme les phases de prolongation n'étaient pas contrôlées par placebo, on ne peut établir le lien de causalité entre ces effets et MAXALT®.

Autres effets indésirables reliés à MAXALT®
La section suivante indique la fréquence des effets indésirables observés moins couramment au cours des études cliniques. Comme la liste suivante englobe des effets survenus dans des études menées au su, on ne peut déterminer clairement le lien de causalité entre ces effets et MAXALT®. Par ailleurs, comme chaque étude utilise des méthodes et une terminologie différentes pour rapporter les effets indésirables observés, les fréquences estimées ci-dessous sont imprécises. La fréquence des effets indésirables a été calculée en divisant le nombre de patients qui ont utilisé les comprimés MAXALT® à 5 mg et à 10 mg au cours des phases II et III des études (n = 3 716) et qui ont rapporté un effet indésirable par le nombre total de patients ayant utilisé MAXALT®. Tous les effets rapportés figurent dans cette liste, à l'exception de ceux apparaissant déjà dans les tableaux précédents, de ceux étant trop généraux pour être informatifs et de ceux ne pouvant raisonnablement être associés au médicament. Les effets indésirables ont été classés selon les systèmes touchés et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence, la fréquence étant définie comme suit : les effets indésirables fréquents sont ceux qui ont été observés chez au moins 1 patient sur 100, les effets indésirables occasionnels sont ceux qui sont survenus chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000, et les effets indésirables rares sont ceux qui ont été rapportés par moins d'un patient sur 1 000.

Organisme entier
Effets fréquents : sensation de chaleur, douleur thoracique, frissons/sensation de froid. Effets occasionnels : sensibilité à la chaleur, œdème du visage, obnubilation, distension abdominale, œdème/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, œdème de la langue. Effets rares : anorexie, augmentation de l'appétit, gastrite, paralysie de la langue, éructation, glossodynie.

Fonction métabolique
Effets occasionnels : déshydratation.

Système musculosquelettique
Effets occasionnels : faiblesse musculaire, raideur, myalgie, crampes musculaires, douleur musculosquelettique, 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 sinusiens. Effets rares : toux, hoquet, enrouement, rhinorrhée, éternuements, tachypnée, œdème 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, œdème 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 cachets ultra-fondants MAXALT RPD® étaient semblables à ceux observés avec les comprimés MAXALT®.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Enfants (6 à 17 ans)

L'innocuité de MAXALT RPD® a été évaluée chez des enfants (âgés de 6 à 17 ans) dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo, durant laquelle 462 patients ont reçu le rizatriptan pour traiter une seule crise migraineuse.

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

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

	% de patients	
	Placebo	**MAXALT RPD®***
Nombre de patients	515	462
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	2,1	2,6
Troubles généraux et au site d'administration		
Asthénie	0	1,1
Fatigue	1,7	2,4
Troubles du système nerveux		
Somnolence	2,5	2,8

* Les patients du groupe MAXALT RPD® ont reçu la dose de 5 ou 10 mg.
† Données tirées de l'étude clinique 082.

Autres effets indésirables reliés à MAXALT RPD® chez les enfants

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

Système nerveux : syndrome sérotoninergique.

Convulsions : On a rapporté de très rares cas de convulsions après l'administration de MAXALT® chez des patients présentant ou non des facteurs de risque ou des antécédents de convulsions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système musculosquelettique : douleur faciale.

Sens : dysgueusie.

Troubles vasculaires : ischémie vasculaire périphérique.

Troubles gastro-intestinaux : colite ischémique.

Pharmacodépendance : Bien que MAXALT® 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 MAXALT® au cours des études cliniques ou de leur prolongation. Aucun des médicaments de la classe des agonistes des récepteurs de la 5-$HT_{1B/1D}$ n'a causé de pharmacodépendance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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 (MAO-A). Lors d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses menée auprès de 12 sujets,

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

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

Autres agonistes des récepteurs de la 5-HT_1
L'administration concomitante de rizatriptan et d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT_1 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_1 dans un intervalle de moins de 24 heures est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Propranolol
MAXALT® 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 240 mg/jour de propranolol et d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan à des sujets adultes en bonne santé (n = 11), l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques et la C_{max} 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_{max} a quintuplé. Les caractéristiques démographiques ne permettaient pas de distinguer ce patient des autres sujets. L'aire sous la courbe du métabolite actif N-monodesméthyl du rizatriptan n'a pas été modifiée par le propranolol (voir 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 après la commercialisation du produit pendant le traitement associant un inhibiteur 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_1 (triptans) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans une étude pharmacocinétique menée sur la paroxétine et le rizatriptan, la paroxétine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques du rizatriptan.

Interactions médicament-aliment
Les interactions avec les aliments n'ont pas été 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_{max}. Lors des études cliniques, MAXALT® a été administré sans égard à la prise d'aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale
Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été évaluées.

Effets du médicament sur les constantes biologiques
MAXALT® ne perturbe pas les résultats des analyses de laboratoire courantes.

Effets du médicament sur le style de vie
Les effets du médicament sur le style de vie n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
MAXALT® est recommandé uniquement dans le traitement des crises de migraine aiguë.
MAXALT® ne doit pas être utilisé à des fins prophylactiques.
Les études cliniques contrôlées n'ont pas permis d'établir l'efficacité d'une deuxième dose de rizatriptan lorsque le patient ne répond pas à la première dose.

L'innocuité du traitement, 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
Comprimés MAXALT® et cachets ultra-fondants MAXALT RPD®
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 le cachet ultra-fondant MAXALT RPD® avec du liquide. Le cachet est présenté 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 cachet doit être placé sur la langue, où il se dissoudra et sera avalé avec la salive.

Doses additionnelles
Les doses devraient être espacées d'au moins deux heures, et ne devraient pas dépasser 20 mg en 24 heures (cachets ou comprimés).

Patients recevant du propranolol
La dose recommandée de MAXALT® 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^2) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières). Ainsi, si le traitement est jugé nécessaire chez ces patients, le cachet ultra-fondant ou le comprimé MAXALT® 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 rénale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique
MAXALT® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh) en raison du manque de données sur l'innocuité concernant ces patients. Les concentrations plasmatiques de rizatriptan sont environ 30 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières). Ainsi, si le traitement est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, le cachet ultra-fondant ou le comprimé MAXALT® 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'insuffisancehépatique.

Patients hypertendus
MAXALT® est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension grave ou non maîtrisée. Chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée ayant été normalisée, le traitement devrait être instauré avec prudence à la plus faible dose efficace.

SURDOSAGE

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

Aucun cas de surdosage avec MAXALT® (benzoate de rizatriptan) n'a été rapporté au cours des études cliniques menées auprès d'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 portant sur la pharmacologie de MAXALT®, 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 (administrés en l'espace de deux heures); un bloc auriculoventriculaire du 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 l'ECG) immédiatement après une ponction veineuse douloureuse. La ponction veineuse a été réalisée deux heures après la prise de 80 mg de rizatriptan (administrés 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. Une décontamination gastro-intestinale (p. ex., un lavage gastrique suivi par l'administration de charbon activé) devrait être envisagée chez les patients semblant présenter un surdosage avec MAXALT®. La demi-vie d'élimination du rizatriptan est de 2 à 3 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Une surveillance clinique et électrocardiographique devrait 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 d'une dialyse péritonéale ou d'une hémodialyse sur les concentrations sériques du rizatriptan sont inconnus.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MAXALT® est un agoniste sélectif des récepteurs de la 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 pas d'activité clinique significative sur les récepteurs 5-HT$_2$ et 5-HT$_3$, ni sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou benzodiazépines.

Les théories actuelles concernant les causes de la céphalée migraineuse suggèrent que les symptômes de la migraine sont attribuables à une dilatation locale des vaisseaux sanguins crâniens ou à la libération de peptides vasoactifs et pro-inflammatoires par les terminaisons nerveuses sensitives du nerf trijumeau activé. L'effet thérapeutique du rizatriptan dans la

migraine peut vraisemblablement être attribué à l'activité agoniste de ce produit au site des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ situés au niveau des terminaisons nerveuses trigéminées et des vaisseaux sanguins intracrâniens et extracérébraux dilatés durant une crise migraineuse. L'activation de ces récepteurs provoque la constriction des vaisseaux sanguins crâniens, prévient la libération de neuropeptides et diminue la transmission des signaux de la douleur dans le système trigéminé.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, le rizatriptan est complètement absorbé. Sa biodisponibilité absolue moyenne, lorsqu'il est administré sous forme de comprimé, est d'environ 45 %, et sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne est atteinte entre 1 et 1,5 heure environ (T_{max}). La présence d'une céphalée migraineuse n'a pas semblé modifier l'absorption ou la pharmacocinétique du rizatriptan. 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_{max}. Lors des études cliniques, MAXALT® a été administré sans égard à la prise d'aliments. La demi-vie plasmatique du rizatriptan est d'environ 2 à 3 heures chez les hommes et les femmes.

Lors d'un traitement au moyen de MAXALT®, à raison de trois doses de 10 mg par jour administrées à intervalles de deux heures pendant 4 jours consécutifs, les concentrations plasmatiques quotidiennes moyennes du rizatriptan étaient environ trois fois plus importantes que celles notées lors de la prise d'une dose unique de 10 mg. Aucune accumulation de rizatriptan dans le plasma n'a toutefois été constatée au cours de cette période.

La biodisponibilité et la C_{max} de MAXALT RPD® (cachet ultra-fondant) étaient semblables à celles du comprimé. La vitesse d'absorption est toutefois un peu plus lente pour MAXALT RPD®. Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée auprès d'adultes, le T_{max} médian a été de 0,67 heure pour le comprimé à 10 mg et de 1,33 heure pour le cachet ultra-fondant à 10 mg. L'aire sous la courbe (ASC) du rizatriptan est environ 30 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

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

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

Le rizatriptan n'inhibe pas les isoenzymes 3A4/5, 1A2, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P_{450} présentes dans le foie chez l'humain. Le rizatriptan est cependant un inhibiteur compétitif (Ki = 1 400 nM) de l'isoenzyme 2D6, mais à des concentrations élevées, non pertinentes sur le plan clinique.

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

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

	Moyenne arithmétique (± É.T.)			
	MAXALT® comprimé à 5 mg	**MAXALT RPD® cachet à 5 mg**	**MAXALT® comprimé à 10 mg**	**MAXALT RPD® cachet à 10 mg**
$ASC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)[a]	34,5 ± 13,0	33,2 ± 9,8	73,9 ± 23,4	75,9 ± 24,7
C_{max} (ng/mL)[a]	10,4 ± 3,9	11,1 ± 4,7	21,3 ± 6,9	20,3 ± 7,9
T_{max} (heure)	1,0 ± 0,6	1,6 ± 0,8*	1,5 ± 0,8	2,5 ± 1,4*
$t_{½}$ (heure)[b]	1,7	1,6	1,7	1,7
Clairance plasmatique (mL/min)[c]	1 050,5 ± 224,5	1 121,2 ± 241,6	1 081,6 ± 239,4	1 099,3 ± 251,7

[a] Valeur corrigée pour le contenu mesuré
[b] Moyenne harmonique
[c] Clairance plasmatique d'une dose I.V. de rizatriptan de 1 mg marquée au moyen d'un élément lourd et stable et administrée conjointement avec la dose orale
* $p < 0,05$ vs comprimés
É.T. = Écart type

Populations et situations particulières

Enfants : L'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} moyennes d'une dose orale de 10 mg des comprimés MAXALT® ont été d'environ 12 % et 19 % supérieures, respectivement, chez les adolescents (n = 12) par rapport aux valeurs historiques chez les adultes.

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

L'innocuité et l'efficacité de MAXALT® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, et son emploi n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations 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 MAXALT® à 5 mg (administrés sans égard au poids corporel) n'était pas différente à celle du placebo.

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

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

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

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

Insuffisance hépatique : Après administration orale, chez des patients présentant une insuffisance hépatique secondaire à une cirrhose alcoolique légère ou modérée, les concentrations plasmatiques du rizatriptan étaient similaires chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et les sujets témoins en bonne santé. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de rizatriptan étaient environ 30 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme il n'existe aucune donnée concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh), le rizatriptan est contre-indiqué chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 10-60 mL/min/1,73 m^2), l'$ASC_{0-\infty}$ du rizatriptan ne présentait pas de différence significative par rapport à celle observée chez les sujets en bonne santé. L'ASC du rizatriptan était plus élevée

(44 % environ) chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine < 2 mL/min/1,73 m^2) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Comprimés
Conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Cachets ultra-fondants
Conserver les cachets à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut aviser le patient de ne retirer le cachet ultra-fondant du sachet d'aluminium externe qu'au moment de prendre le médicament.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés
Chaque comprimé renferme 10 mg de rizatriptan (soit environ 14,53 mg de benzoate de rizatriptan) et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Le comprimé MAXALT® à 10 mg est de couleur rose pâle et en forme de capsule. Il porte le code MSD 267 d'un côté et MAXALT de l'autre. Plaquette alvéolée de 12 comprimés.

Cachets ultra-fondants
Chaque cachet lyophilisé renferme 5 mg ou 10 mg de rizatriptan (soit environ 7,265 mg ou 14,53 mg de benzoate de rizatriptan, respectivement) et les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, gélatine, glycine, mannitol et arôme de menthe poivrée.

Le cachet ultra-fondant MAXALT RPD® à 5 mg à dissolution rapide est de couleur blanche ou blanc cassé, rond et à saveur de menthe poivrée. Sa surface est lisse ou légèrement irrégulière, et est gravée sur un côté d'un triangle arrondi. Chaque cachet est présenté individuellement dans un emballage-coque, lequel est inséré dans un sachet d'aluminium. Emballage de 12 cachets ultra-fondants.

Le cachet ultra-fondant MAXALT RPD® à 10 mg à dissolution rapide est de couleur blanche ou blanc cassé, rond et à saveur de menthe poivrée. Sa surface est lisse ou légèrement irrégulière, et est gravée sur un côté d'un carré arrondi. Chaque cachet est présenté individuellement dans un emballage-coque, lequel est inséré dans un sachet d'aluminium. Emballage de 12 cachets ultra-fondants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

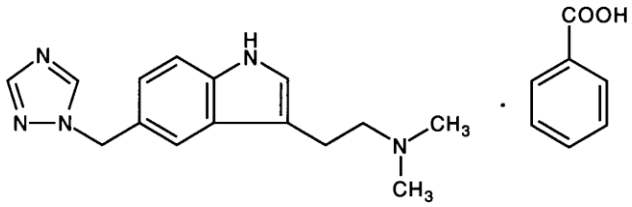
Dénomination commune : benzoate de rizatriptan

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

Formule moléculaire : $C_{15}H_{19}N_5 \bullet C_7H_6O_2$

Poids moléculaire : Le poids moléculaire du benzoate de rizatriptan est de 391,47 et celui de la base libre, de 269,4.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Le benzoate de rizatriptan est un solide cristallin blanc ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau à environ 42 mg/mL (exprimé en base libre) à 25 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Résultats des études chez les adultes

Comprimés MAXALT®

L'efficacité des comprimés MAXALT® a été démontrée dans le cadre de quatre études multicentriques, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo. La majorité des patients admis à ces études étaient des femmes (84 %) de race blanche (88 %) âgées de 18 à 71 ans (moyenne de 40 ans). On avait demandé aux patients de traiter les crises de migraine d'intensité modérée ou importante. Le soulagement des céphalées (défini comme l'atténuation d'une céphalalgie d'intensité modérée ou importante à une céphalalgie d'intensité légère ou encore à une absence de céphalalgie) a été évalué jusqu'à deux heures (dans l'étude 1) et jusqu'à quatre heures (dans les études 2, 3 et 4) après la prise du médicament. Les symptômes tels que les

nausées, la photophobie et la phonophobie ainsi que la persistance de l'effet antimigraineux ont été évalués jusqu'à 24 heures après la prise du médicament. Dans les études 1 et 2, un deuxième comprimé MAXALT® pouvait être pris 2 à 24 heures après la prise de la première dose pour soulager les céphalées récurrentes. Dans les quatre études, la prise additionnelle d'analgésiques ou d'antiémétiques, ou de ces deux types de médicaments, était permise dans les deux heures suivant le traitement initial.

Dans toutes les études, le pourcentage de patients ayant présenté un soulagement de la céphalée dans les 2 heures suivant la prise du médicament était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu MAXALT® à 5 mg ou à 10 mg que chez les sujets ayant reçu le placebo. Dans une autre étude, la réponse au traitement a été la même avec la dose de 2,5 mg et avec le placebo. Des doses supérieures à 10 mg ont été associées à une fréquence plus importante des effets indésirables. Les résultats des quatre études contrôlées où les formulations commerciales de MAXALT® ont été utilisées sont présentés au tableau 5.

Tableau 5
Taux de réponse[1] 2 heures après le traitement de la première céphalalgie

Étude	Placebo	Comprimés MAXALT® à 5 mg	Comprimés MAXALT® à 10 mg
1	35 % (n = 304)	62 %* (n = 458)	71 %*,** (n = 456)
2†	37 % (n = 82)	–	77 %* (n = 320)
3	23 % (n = 80)	63 %* (n = 352)	–
4	40 % (n = 159)	60 %* (n = 164)	67 %* (n = 385)

[1] La réponse antalgique se définit comme l'atténuation d'une céphalalgie d'intensité importante ou modérée (intensité 3 ou 2) à une céphalalgie d'intensité légère (intensité 1) ou encore à une absence de céphalalgie.
* $p < 0,05$ vs placebo
** $p < 0,05$ vs comprimés à 5 mg
† Résultats obtenus lors du traitement de la céphalée initiale seulement

On ne peut se fonder sur les résultats d'études différentes pour comparer l'efficacité de divers médicaments, car les périodes où se sont déroulées les études, les patients, les investigateurs, les critères et l'analyse de ces critères, les paramètres (dose, régime posologique, etc.), les évaluations quantitatives des réponses au traitement et les moments où la réponse au traitement a été évaluée diffèrent considérablement d'une étude à l'autre.

MAXALT®, en comparaison du placebo, a diminué la fréquence de la phonophobie, de la photophobie et des nausées accompagnant la migraine chez les patients qui présentaient ces symptômes au départ.

L'efficacité du médicament n'a pas été modifiée par la présence d'une aura, le sexe ou l'âge du patient, ou par l'utilisation concomitante d'un antimigraineux prophylactique (soit un bêta-bloquant, un bloqueur des canaux calciques ou un antidépresseur tricyclique) ou de contraceptifs oraux. Les données n'étaient pas suffisamment nombreuses pour déterminer l'influence de la race sur l'efficacité.

L'efficacité à long terme des comprimés MAXALT® à 5 mg et à 10 mg a été évaluée auprès de 1 854 patients dans le cadre de phases optionnelles de prolongation de trois études de phase III. Les phases de prolongation ont été menées à simple insu (à l'exception d'une seule qui neportait que sur le comprimé à 10 mg) et les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit le comprimé à 5 mg, le comprimé à 10 mg ou un traitement traditionnel. Environ 16 150 crises migraineuses ont été traitées au moyen des comprimés MAXALT® à 5 mg et 24 043 crises migraineuses, au moyen des comprimés à 10 mg, et ce, sur une période allant jusqu'à 12 mois (le nombre médian de crises traitées par patient s'élevait à environ 17). En se basant sur la proportion de crises maîtrisées avec MAXALT® (c.-à-d. les cas où il y a eu soulagement de la céphalée), on peut affirmer que la réponse au traitement se maintient dans le temps.

Cachets ultra-fondants MAXALT RPD®
Deux études multicentriques avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, présentant des protocoles semblables à ceux des études portant sur les comprimés MAXALT®, ont confirmé l'efficacité des cachets ultra-fondants MAXALT RPD® 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 cachets MAXALT RPD® 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 cachets à 5 mg et de 74 % chez ceux ayant reçu les cachets 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 cachet à 10 mg. En outre, la dose de 10 mg était plus efficace que la dose de 5 mg après deux heures. MAXALT RPD® 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
Dans des études sur la fixation d'un ligand radioactif et sur la pharmacologie fonctionnelle, on a démontré que le rizatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} (CI_{50} de 11 nM) et 5-HT_{1D} (CI_{50} de 41 nM) humains et exerce une activité 20 à 40 fois moins élevée sur les récepteurs 5-HT_{1A}.

Le rizatriptan n'exerce aucune activité significative sur les sous-types de récepteur 5-HT_2 ou 5-HT_3 ni sur les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques, muscariniques ou benzodiazépines.

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

Le principal métabolite du rizatriptan, un dérivé acide indole-acétique, n'a exercé aucune activité sur les récepteurs 5-HT humains. Le N-monodesméthyl du rizatriptan, un métabolite de moindre importance, a quant à lui exercé une activité sur les récepteurs 5-HT_{1B} (CI_{50} de 19 nM) et 5-HT_{1D} (CI_{50} de 9 nM) humains. La 6-hydroxytryptamine, un autre métabolite du rizatriptan que l'on ne retrouve qu'à de faibles concentrations chez l'humain, présentait une affinité pour les récepteurs α2a-adrénergiques (IC_{50} de 600 nM) et α2c-adrénergiques (IC_{50} de 140 nM).

In vivo

Le rizatriptan a causé une vasoconstriction reliée à la dose dans le lit vasculaire carotidien chez des chiens anesthésiés (DE_{50} de 54 µg/kg par voie I.V.; concentration plasmatique de 16 ng/mL) et démontrait une affinité pour le système vasculaire crânien, les effets sur l'artère coronaire n'étant observés qu'à de fortes concentrations plasmatiques (> 137 ng/mL). Chez les furets, le rizatriptan a produit une vasoconstriction de la carotide (DE_{50} de 20 µg/kg par voie I.V.) et on n'a observé aucun signe de tachyphylaxie après l'administration séquentielle de 3 doses de 15 µg/kg par voie intraveineuse.

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

Le rizatriptan (1,0 mg/kg par voie orale; concentration plasmatique de 317 ng/mL) n'a exercé aucun effet cardiovasculaire chez les chiens conscients, mais à des doses plus élevées (5 mg/kg par voie orale; concentration plasmatique de 1 642 ng/mL), il a entraîné une augmentation de la tension artérielle (~40 mmHg) et de la fréquence cardiaque (~80 battements/minute) ainsi qu'une activation comportementale qui ont persisté pendant au moins 120 minutes.

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

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

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

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

Chez des singes rhésus conscients, le rizatriptan a provoqué une activation comportementale et des vomissements à des concentrations plasmatiques de 260 ng/mL. Chez des singes-écureuils, le rizatriptan (7 mg/kg par voie sous-cutanée) a causé une légère hypothermie et des vomissements à des concentrations plasmatiques élevées de 1 546 ng/mL.

Pharmacocinétique chez l'animal

L'absorption de solutions orales de rizatriptan chez des rats et des chiens a été rapide et élevée. Le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale était de 71 minutes chez les rats et de 26 minutes chez les chiens. L'absorption, mesurée à l'aide de la radioactivité urinaire totale (médicament et métabolites) après l'administration de doses orales ou intraveineuses, était de 78 % chez les rats et essentiellement complète chez les chiens. La biodisponibilité du rizatriptan après administration orale, estimée en comparant l'$ASC_{0-\infty}$ plasmatique du rizatriptan après l'administration de doses orales et intraveineuses, était de 64 % et de 47 %, respectivement, chez les rats et les chiens. Cet écart apparent entre l'absorption et la biodisponibilité du rizatriptan s'explique par le métabolisme de premier passage modéré du médicament.

La pharmacocinétique du rizatriptan était généralement similaire chez les rats et les chiens. Les concentrations plasmatiques du rizatriptan ont diminué de façon biexponentielle, la demi-vie terminale étant de 65 minutes chez les rats et de 72 minutes chez les chiens. Une clairance plasmatique rapide a été observée chez les rats (71 mL/min/kg) et les chiens (46 mL/min/kg). Le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 4,3 L/kg chez les rats et de 3,2 L/kg chez les chiens. On a observé une hausse, non pas proportionnelle, mais légèrement plus élevée, de l'exposition générale au rizatriptan avec l'augmentation des doses orales chez les rats (3 et 10 mg/kg) et les chiens (1, 2 et 5 mg/kg).

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

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

La liaison du rizatriptan aux protéines plasmatiques était faible chez la souris, le rat, le lapin, le chien et l'humain et indépendante des concentrations entre 50 et 5 000 ng/mL. La fraction libre du médicament était de 81 % chez la souris, de 82 % chez le rat, de 73 % chez le lapin, de 88 % chez le chien et de 86 % chez l'humain.

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

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

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

Pharmacodynamie chez l'humain

Chez des jeunes hommes et des jeunes femmes en santé recevant la dose maximale de MAXALT® (trois doses de 10 mg administrées à intervalle de 2 heures), on a observé une légère augmentation de la tension artérielle (d'environ 2 à 3 mmHg). Cette augmentation légère et passagère de la tension artérielle n'était pas significative sur le plan clinique. Dans des études cliniques contrôlées, aucun effet constant sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque n'a été observé lors de la surveillance à long terme des patients migraineux.

Dans une étude réalisée chez des hommes en santé, l'administration de MAXALT® à 10 mg a entraîné une vasoconstriction périphérique légère et passagère (mesurée par une augmentation de 5,1 mmHg de l'indice de pression systolique orteil/bras). L'administration intraveineuse d'ergotamine (0,25 mg) a pour sa part entraîné une augmentation de 14,6 mmHg de l'indice de pression systolique orteil/bras. Lorsque l'ergotamine et le rizatriptan ont été administrés conjointement, la hausse de l'indice de pression systolique orteil/bras était comparable à celle observée avec l'ergotamine administrée seule.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë
La DL_{50} du rizatriptan administré par voie orale chez les souris et les rats est d'environ 700 mg/kg et 2 227 mg/kg, respectivement. La DL_{50} du rizatriptan administré par voie intraveineuse chez les souris et les rats est d'environ 89 mg/kg et 141 mg/kg, respectivement.

Toxicité chronique
La toxicité du rizatriptan a été évaluée dans une série d'études portant sur l'administration orale de doses multiples pendant une période allant jusqu'à un an chez des chiens et des rats, et jusqu'à 14 semaines chez des souris. Aucune donnée issue de ces études ne laisse présumer que l'administration de MAXALT® (benzoate de rizatriptan) aux doses thérapeutiques recommandées devrait être évitée chez l'humain.

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

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

Reproduction
On n'a observé aucun effet sur la fécondité et la capacité reproductrice, ni aucune toxicité ou malformation fœtale (à l'exception d'une légère diminution du poids corporel lors de l'administration de doses élevées) chez les rats femelles et mâles qui avaient reçu par voie orale des doses de rizatriptan pouvant atteindre 100 et 250 mg/kg/jour, respectivement (500 et 1 250 fois la dose de 10 mg ou 0,2 mg/kg recommandée chez l'humain). En outre, aucun effet indésirable concernant les paramètres de la reproduction n'a été constaté au début et à la fin de la gestation, ni pendant la lactation. Par rapport à l'aire sous la courbe des concentrations médicamenteuses chez la mère, ces doses correspondent à des valeurs d'exposition au moins 900 fois supérieures à l'exposition générale chez l'humain traité au moyen de doses de 10 mg (0,2 mg/kg). On a observé un transfert placentaire élevé, comme le montrent les concentrations plasmatiques chez le fœtus du rat qui correspondent à environ 20 % à 40 % des concentrations plasmatiques chez la mère. Le transfert dans le lait est également élevé et a donné des concentrations dans le lait maternel qui équivalent à au moins 5 fois les concentrations plasmatiques observées chez la

mère. Bien qu'une exposition importante de la mère, du fœtus et du nouveau-né soit survenue dans ces études, on n'a observé aucun effet indésirable relié au médicament sur la survie, le développement, le comportement, la capacité reproductrice et les paramètres histologiques testiculaires de la génération F_1. On n'a pas observé non plus d'effets dans la génération F_2.

Aucun effet indésirable sur le développement ni aucune toxicité ou malformation fœtale (à l'exception d'une légère diminution du poids corporel lors de l'administration de doses élevées) n'a été observé chez les lapines gravides qui avaient reçu par voie orale des doses de rizatriptan pouvant atteindre 50 mg/kg/jour (250 fois la dose de 10 mg ou 0,2 mg/kg recommandée chez l'humain). Par rapport à l'aire sous la courbe des concentrations médicamenteuses chez la mère, ces doses correspondent à des valeurs d'exposition 475 fois supérieures à l'exposition générale chez l'humain traité au moyen de doses de 10 mg (0,2 mg/kg). On a observé un transfert placentaire élevé, comme le montrent les concentrations tissulaires chez le fœtus du lapin qui correspondaient à environ 42 % à 49 % des concentrations plasmatiques chez la mère.

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

RÉFÉRENCES

1. Goldberg MR, Lowry RC, Musson DG, Birk KL, Fisher A, DePuy ME, Shadle CR. Lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between rizatriptan and paroxetine. J Clin Pharmacol 1999;39:192-9.

2. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, Hamalainen M, Connor K, Michelson D, Zhang Y, Assaid C, Mozley LH, Strickler N, Bachman R, Mahoney E, Lines C and Hewitt DJ. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design.

3. Longmore J, Boulanger CM, Desta B, Hill RG, Schofield WN, Taylor AA. 5-HT_{1D} receptor agonists and human coronary artery reactivity *in vitro*: crossover comparisons of 5-HT and sumatriptan with rizatriptan and L-741,519. Br J Clin Pharmacol 1996;42:431-41.

4. Longmore J, Razzaque Z, Shaw D, Davenport AP, Maguire J, Pickard JD, Schofield WN, Hill RG. Comparison of the vasoconstrictor effects of rizatriptan and sumatriptan in human isolated cranial arteries: immunohistological demonstration of the involvement of 5-HT_{1B}-receptors. Br J Clin Pharmacol 1998;46:577–582.

5. Visser HW, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD. Rizatriptan vs. sumatriptan in the acute treatment of migraine. Arch of Neurol 1996;53:1132-7.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

MAXALT®
comprimés de benzoate de rizatriptan

et

MAXALT RPD®
cachets ultra-fondants de benzoate de rizatriptan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MAXALT® et de MAXALT RPD® 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 MAXALT® et de MAXALT RPD®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre MAXALT®. 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. 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

MAXALT® est le nom du médicament que vous prenez. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance de votre médecin. La décision d'utiliser MAXALT® 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 MAXALT® est approprié dans votre cas.

Les raisons d'utiliser ce médicament

MAXALT® est indiqué pour soulager les crises de migraine et les symptômes associés à la migraine chez les adultes.

MAXALT® ne doit pas être pris de façon régulière pour prévenir la migraine ou réduire le nombre de crises.

N'utilisez MAXALT® 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. MAXALT® 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 MAXALT® 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 tranylcypromine ou la pargyline, ou vous avez cessé un traitement au moyen d'un tel médicament depuis moins de deux semaines.

MAXALT® ne doit pas être utilisé pour soulager une douleur autre que celle associée à la migraine.

MAXALT® ne doit pas être utilisé dans les 24 heures suivant un traitement au moyen d'un autre agoniste des récepteurs de la 5-HT_1 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.

Veuillez également consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

L'ingrédient médicinal

benzoate de rizatriptan

Les ingrédients non médicinaux

Comprimés

Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Cachets ultra-fondants

Arôme de menthe poivrée, aspartame, gélatine, glycine et mannitol.

Les formes posologiques

Comprimés

MAXALT® (benzoate de rizatriptan) est offert en comprimés à 10 mg. Les comprimés, de couleur rose pâle, renferment chacun 10 mg de rizatriptan.

Cachets ultra-fondants

MAXALT RPD® est offert en cachets ultra-fondants ronds de couleur blanche ou blanc cassé. Les cachets renferment 5 mg ou 10 mg de rizatriptan, sous forme de benzoate de rizatriptan.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Êtes-vous enceinte? Pensez-vous être enceinte? Tentez-vous de devenir enceinte? Utilisez-vous une méthode de contraception qui n'est pas très fiable? Allaitez-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_1 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 cachets ultra-fondants MAXALT RPD® à 5 mg contiennent 1,05 mg de phénylalanine, et les cachets ultra-fondants MAXALT RPD® à 10 mg contiennent 2,10 mg de phénylalanine.

Utilisation continue de MAXALT®
Une utilisation excessive de MAXALT® 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 MAXALT®.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous croyez ne pas pouvoir prendre MAXALT®.
Utilisation de MAXALT® pendant la grossesse
N'utilisez pas MAXALT® 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 MAXALT®. 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 MAXALT® ou MAXALT RPD® si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) tels que le moclobémide, la phénelzine, la tranylcypromine 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 MAXALT® ou de MAXALT RPD® 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 MAXALT®, 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 hyperréflectivité (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 MAXALT® 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 MAXALT®.

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 doivent être avalés avec de l'eau.
Les cachets ultra-fondants MAXALT RPD® doivent être conservés dans leur emballage jusqu'au moment de les prendre. Retirez la plaquette du sachet d'aluminium. Ne poussez pas le cachet à travers l'emballage-coque : après vous être assuré que vous avez les mains sèches, tirez plutôt sur la languette de l'emballage-coque. Placez le cachet sur la langue. Le cachet se dissoudra rapidement et sera avalé avec la salive. Aucun liquide n'est requis pour prendre le cachet.

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

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

Dose excessive

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Bien que la majorité des patients traités au moyen de MAXALT® 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 MAXALT®. 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 MAXALT®.

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

Effets secondaires très rares

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

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	
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.			✓
	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.			✓
Peu fréquents	Apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse d'un côté du corps (commençant souvent au niveau du bras).			✓
	Douleurs musculaires.			✓
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.			✓
	Douleur abdominale soudaine ou grave.			✓
Très rares	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 MAXALT® ou MAXALT RPD®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez vos médicaments hors de la portée des enfants. MAXALT® pourrait être dangereux pour les enfants. Conservez ce médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C), loin des sources de chaleur. Les cachets ultra-fondants MAXALT RPD® ne doivent être retirés du sachet d'aluminium externe 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.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  – par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
  – par courrier : Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse : www.organon.ca ou en communiquant avec Organon Canada Inc., au 1-844-820-5468.

Ce dépliant a été préparé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : le 11 mai 2021

®N.V. Organon, utilisée sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2021 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.