

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>NURTEC<sup>MD</sup> ODT

Comprimés de rimégépan (sous forme de sulfate de rimégépan) à dissolution orale  
Comprimés à 75 mg pour la voie orale

Antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :  
1<sup>er</sup> décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268384

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	6
7.1.1 Femmes enceintes .....	6
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	6
7.1.3 Enfants .....	7
7.1.4 Personnes âgées .....	7
7.1.5 Insuffisance hépatique.....	7
7.1.6 Insuffisance rénale .....	7
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>7</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	7
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	8
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives .....	9
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	9
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>9</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	9
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	10
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	10
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	13
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	13
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>13</b>
	10.1 Mode d'action.....	13
	10.2 Pharmacodynamie .....	13
	10.3 Pharmacocinétique.....	14
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>15</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>15</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
	14.1 Essais cliniques, par indication .....	16
	14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>19</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>21</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

NURTEC ODT (comprimés de rimégé pant à dissolution orale) est indiqué pour :

- le traitement ponctuel de la migraine avec ou sans aura chez l'adulte;

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le rimégé pant, il est impossible de déterminer s'ils répondent à ce traitement différemment des patients plus jeunes. Aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes quant aux paramètres pharmacocinétiques de cet agent dans le cadre des études pharmacocinétiques.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

NURTEC ODT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Des réactions d'hypersensibilité (dyspnée et éruption cutanée notamment) ont été observées chez moins de 1 % des patients qui ont reçu NURTEC ODT lors des études cliniques. De telles réactions, qui peuvent être graves, peuvent se produire au fil des jours qui suivent l'administration. En pareil cas, il faut cesser immédiatement de prendre NURTEC ODT et instaurer un traitement approprié (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Insuffisance hépatique  
Il faut éviter d'utiliser NURTEC ODT en cas d'insuffisance hépatique sévère (*voir* [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Insuffisance rénale  
Il faut éviter d'utiliser NURTEC ODT chez les patients atteints de néphropathie terminale (clairance de la créatinine [ClCr] < 15 mL/min) ou sous dialyse (*voir* [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée est de 75 mg de rimégépant, 1 fois par jour, au besoin.

La dose quotidienne maximale du rimégépant est de 75 mg. L'innocuité de la prise de plus de 15 doses en 30 jours n'a pas été établie.

### *Personnes âgées*

L'expérience acquise avec le rimégépant chez les patients âgés de 65 ans ou plus est limitée. En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le rimégépant, il est impossible de déterminer s'ils répondent à ce traitement différemment des patients plus jeunes (n = 131 patients traités par le rimégépant). Aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes quant aux paramètres pharmacocinétiques du rimégépant dans le cadre des études pharmacocinétiques (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La concentration plasmatique du rimégépant était significativement plus élevée en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, il faut éviter d'utiliser NURTEC ODT en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir [7.1.5 Insuffisance hépatique](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'emploi de NURTEC ODT n'a pas été évalué, et doit donc être évité, chez les patients atteints de néphropathie terminale (ClCr < 15 mL/min) ou sous dialyse (voir [7.1.6 Insuffisance rénale](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## 4.4 Administration

Veillez fournir les directives d'administration suivantes au patient :

- Veillez à avoir les mains sèches pour ouvrir la plaquette alvéolée.
- Décollez le revers en aluminium d'une plaquette et retirez délicatement le comprimé à dissolution orale (CDO). Ne le poussez pas à travers le revers en aluminium.
- Dès que vous aurez ouvert la plaquette et pris le CDO, placez-le sur votre langue (ou bien sous celle-ci).
- Le CDO sera dissous par la salive; par conséquent, inutile de boire quoi que ce soit pour l'avaler. NURTEC ODT peut être pris avec ou sans aliments.
- Prenez le CDO immédiatement après avoir ouvert la plaquette alvéolée. Ne le conservez pas en dehors de celle-ci en vue d'une utilisation ultérieure.

## 5 SURDOSAGE

L'expérience clinique en matière de surdosage de NURTEC ODT est limitée. Il n'existe pas d'antidote particulier pour le traitement d'une surdose de rimégépant.

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté.

Le traitement d'une surdose de NURTEC ODT consiste à prendre des mesures de soutien générales (notamment surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient). Il est peu

probable qu'une fraction importante du rimégépant puisse être éliminée par dialyse, étant donné le fort taux de liaison de cet agent aux protéines sériques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à dissolution orale / 75 mg Rimégépant (sous forme de sulfate de rimégépant)	Alcool benzylique, eucalyptol, gélatine, limonène, maltodextrine de maïs, mannitol, menthol, menthone, acétate de menthyle, sucralose et vanilline

NURTEC ODT se présente sous la forme de comprimés circulaires blancs ou blanc cassé sur lesquels le symbole  est gravé d'un côté.

NURTEC ODT est fourni dans une boîte. Il existe 3 formats d'emballage :

- 1 plaquette alvéolée de 2 CDO fournie dans une boîte;
- 1 plaquette alvéolée de 8 CDO fournie dans une boîte;
- 2 plaquettes alvéolées de 8 CDO (soit 16 CDO en tout) fournies dans une boîte.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données adéquates recueillies chez l'humain sur les risques pour le développement embryo-fœtal associés à l'utilisation du rimégépant pendant la grossesse. Les études menées chez les animaux démontrent que l'exposition de ceux-ci à des concentrations de rimégépant d'importance clinique n'a pas entraîné de mortalité embryo-fœtale ni de malformations fœtales. Aucun effet sur le développement n'a été observé chez des rats qui ont reçu des doses de rimégépant pouvant atteindre 60 mg/kg/jour (exposition 46 fois plus élevée que l'aire sous la courbe [ASC] observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], soit 75 mg/jour) ni chez des lapins qui ont reçu des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour, soit la dose maximale à l'étude (exposition 10 fois plus élevée que celle associée à la DMRH [75 mg/jour]). Veuillez consulter la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#). NURTEC ODT ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits attendus pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

#### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Une étude sur la lactation a été menée auprès de 12 femmes adultes (de 26 à 37 ans) en bonne santé qui allaitaient et qui ont reçu une dose unique de 75 mg de rimégépant par voie orale de 2 semaines à 6 mois après leur accouchement. Selon les résultats de cette étude, le rapport lait:plasma était de 0,20 en moyenne et la dose relative à laquelle les nourrissons étaient exposés était inférieure à 1 % de la

dose maternelle corrigée en fonction du poids. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du rimégépanit sur les nourrissons allaités ou sur la production de lait.

Il convient de peser les avantages de l'allaitement pour le développement et pour la santé en regard de la nécessité clinique d'administrer le rimégépanit à la mère et des effets indésirables que pourrait subir le nourrisson, qu'ils soient imputables au rimégépanit ou à l'affection sous-jacente de la mère.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le rimégépanit, il est impossible de déterminer s'ils répondent à ce traitement différemment des patients plus jeunes (n = 131 patients traités par le rimégépanit). Aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes quant aux paramètres pharmacocinétiques du rimégépanit dans le cadre des études pharmacocinétiques (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **7.1.5 Insuffisance hépatique**

La concentration plasmatique du rimégépanit était significativement plus élevée en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh; voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, il faut éviter d'utiliser NURTEC ODT en cas d'insuffisance hépatique sévère.

### **7.1.6 Insuffisance rénale**

L'emploi du rimégépanit n'a pas été évalué, et doit donc être évité, chez les patients atteints de néphropathie terminale (ClCr < 15 mL/min) ou sous dialyse (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Au total, 1771 patients atteints de migraine ont reçu NURTEC ODT ou une présentation orale bioéquivalente dans le cadre des études comparatives avec placebo visant l'homologation de cet agent pour le traitement ponctuel de la migraine. Dans l'ensemble de ces études, plus de 954 patients ont été traités pendant au moins 12 mois. La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante 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 provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

## Traitement ponctuel de la migraine

L'innocuité de NURTEC ODT pour le traitement ponctuel de la migraine chez l'adulte a été évaluée dans le cadre de 3 essais comparatifs avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, menés auprès de 1771 patients atteints de migraine qui ont reçu une dose de 75 mg de NURTEC ODT ou d'une présentation orale bioéquivalente (voir [14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude selon l'indication](#), Traitement ponctuel de la migraine). Les nausées ont été l'effet indésirable le plus fréquent lors de cet essai. Des réactions d'hypersensibilité (dyspnée et éruption cutanée sévère notamment) ont été observées chez moins de 1 % des patients qui ont reçu NURTEC ODT.

Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le **tableau 2** suivant la classification par organe, système ou appareil du MedDRA.

	<b>NURTEC ODT</b> n = [#] (%)	<b>CDO placebo</b> n = [#] (%)	<b>Comprimé de rimégépan*</b> n = [#] (%)	<b>Comprimé placebo*</b> n = [#] (%)
Affections gastro-intestinales : nausées	11/682 (1,6 %)	3/693 (0,4 %)	15/1089 (1,4 %)	11/1089 (1,0 %)

\* Données groupées des études 2 et 3.

CDO : comprimé à dissolution orale

## **Innocuité à long terme**

L'innocuité à long terme du rimégépan a été évaluée dans le cadre d'une étude de 1 an menée sans insu où 1197 patients ont reçu en moyenne 6,5 comprimés de rimégépan par période de 4 semaines pendant au moins 6 mois, et 954 patients ont reçu en moyenne 6,6 comprimés de rimégépan par période de 4 semaines pendant au moins 12 mois. Environ 2,6 % des patients ont subi un effet indésirable grave, et 2,7 % des patients ont cessé le traitement par NURTEC ODT à cause d'une réaction indésirable, le plus souvent en raison d'étourdissements. Dans l'ensemble, la marge d'innocuité observée durant cette étude de longue durée sans insu rejoignait celle observée lors des études comparatives avec placebo (études 1, 2 et 3).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### *Réactions d'hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité (dyspnée et éruption cutanée sévère notamment) ont été observées chez moins de 1 % des patients qui ont été traités lors des études cliniques. De telles réactions peuvent se produire au fil des jours qui suivent l'administration, et des cas graves sont survenus tardivement.

#### 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Aucun signal évocateur d'effets néfastes préoccupants sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été décelé dans le cadre du programme de développement clinique de NURTEC ODT.

#### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucun nouvel effet indésirable n'a été relevé dans le cadre de l'expérience acquise à l'échelle internationale depuis la commercialisation de NURTEC ODT, ni lors des essais cliniques de phase IV, qui sont toujours en cours.

### 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

##### *Études in vitro*

- Enzymes

Le rimégépan est un substrat de la CYP3A4 et de la CYP2C9 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il n'inhibe pas la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2D6 ou l'UGT1A1 à des concentrations d'importance clinique. Cela dit, c'est un inhibiteur faible de la CYP3A4 dont les effets dépendent du temps. Le rimégépan n'est pas un inducteur de la CYP1A2, de la CYP2B6 ni de la CYP3A4 à des concentrations d'importance clinique.

- Transporteurs

In vitro, le rimégépan est un substrat de BCRP et de la P-gp, qui sont tous deux des transporteurs d'efflux. Les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux font augmenter la concentration plasmatique du rimégépan. Le rimégépan peut être administré en concomitance avec les inhibiteurs de BCRP et avec les inhibiteurs faibles ou modérés de la P-gp seulement. Il peut aussi être administré en même temps que les inhibiteurs puissants de la P-gp, pourvu que ce soit 1 fois toutes les 48 heures tout au plus, puisque selon une étude sur les interactions cliniques, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant de la P-gp et de BCRP (cyclosporine) et celle d'un inhibiteur sélectif de la P-gp (quinidine) ont entraîné des augmentations significatives similaires de l'exposition au rimégépan (augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  par un facteur de 1,6 et de 1,4 avec la cyclosporine, et par un facteur de 1,6 et de 1,7 avec la quinidine, respectivement; voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le rimégépan n'est pas un substrat d'OATP1B1 ni d'OATP1B3. Étant donné sa faible clairance rénale, aucune étude visant à évaluer s'il s'agit d'un substrat d'OAT1, d'OAT3, d'OCT2, de MATE1 ou de MATE2-K n'a été réalisée.

Le rimégépan n'inhibe pas la P-gp, BCRP, OAT1 ou MATE2-K à des concentrations d'importance clinique. Par contre, c'est un inhibiteur faible d'OATP1B1 et d'OAT3.

Le rimégépan est un inhibiteur d'OATP1B3, d'OCT2 et de MATE1. En principe, il ne devrait pas y avoir d'interactions médicamenteuses entre les substrats de ces transporteurs et NURTEC ODT, lorsque le rimégépan atteint une concentration d'importance clinique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet du rimégépan sur la performance sexuelle et la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'a pas été étudié. L'interaction entre le rimégépan et le tabac, le cannabis et/ou l'alcool n'a pas été étudiée.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex., clarithromycine, itraconazole, ritonavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse)	Étude in vivo	L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, et de 75 mg de rimégépan (dose unique) a entraîné une augmentation de l'exposition au rimégépan (ASC 4 fois plus élevée et $C_{max}$ ~ 1,5 fois plus élevée) à l'état d'équilibre. L'administration concomitante du rimégépan et d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4 (p. ex., fluconazole), à l'état d'équilibre, a fait augmenter l'exposition (ASC) au rimégépan par un facteur de 1,8. Aucune étude consacrée aux interactions médicamenteuses n'a été menée en vue d'évaluer les effets de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible de la CYP3A4 et du rimégépan sur les paramètres pharmacocinétiques du rimégépan. En principe, l'administration concomitante d'un inhibiteur faible de la CYP3A4 et du rimégépan ne devrait pas avoir d'effets d'importance clinique sur l'exposition au rimégépan.	L'administration concomitante de NURTEC ODT et d'inhibiteurs <u>puissants</u> de la CYP3A4 (p. ex., clarithromycine, itraconazole, ritonavir) <b>doit être évitée</b> . La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex., diltiazem, érythromycine, fluconazole). En cas d'administration concomitante d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4 (p. ex., fluconazole) et de NURTEC ODT, <b>il faut éviter</b> la prise d'une autre dose de ce médicament dans les 48 heures qui suivent.

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

<p>Inducteurs de la CYP3A4 (p. ex., phénobarbital, rifampicine, millepertuis [<i>Hypericum perforatum</i>], bosentan, éfavirenz, modafinil)</p>	<p>Étude in vivo</p>	<p>L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant de la CYP3A4, et de 75 mg de rimégépan (dose unique) a entraîné une diminution de l'exposition au rimégépan (diminution de 80 % de l'ASC et de 64 % de la C<sub>max</sub>) à l'état d'équilibre, qui peut se traduire par une perte d'efficacité. On ignore les effets des inducteurs faibles ou modérés de la CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques du rimégépan. Cependant, comme le rimégépan est un substrat de la CYP3A4, les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la CYP3A4 peuvent également entraîner une réduction significative de l'exposition à cet agent qui aboutit à une perte d'efficacité lorsqu'ils sont administrés en même temps que lui. En principe, il ne devrait pas y avoir d'interactions médicamenteuses significatives entre les inducteurs faibles de la CYP3A4 et le rimégépan en cas d'administration concomitante.</p>	<p>L'administration concomitante de NURTEC ODT et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., phénobarbital, rifampicine, millepertuis [<i>Hypericum perforatum</i>]) ou d'inducteurs modérés de cette isoenzyme (p. ex., bosentan, éfavirenz, modafinil) <b>est déconseillée</b>. Les effets de l'induction de la CYP3A4 peuvent persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de l'administration d'un inducteur puissant ou modéré de cette isoenzyme.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

<p>Inhibiteurs de BCRP et de la P-gp ou de la P-gp seulement (p. ex., cyclosporine, vérapamil, quinidine)</p>	<p>Étude in vivo</p>	<p>L'administration concomitante de 200 mg de cyclosporine (dose unique), un inhibiteur puissant de la P-gp et de BCRP (deux transporteurs), et de 75 mg de rimégépant (dose unique) a fait augmenter l'ASC et la <math>C_{max}</math> du rimégépant par un facteur de 1,6 et de 1,4. L'administration concomitante de 600 mg de quinidine (dose unique), un inhibiteur puissant de la P-gp seulement, et de 75 mg de rimégépant (dose unique) a fait augmenter l'ASC et la <math>C_{max}</math> du rimégépant par un facteur d'environ 1,6 et 1,7. D'après l'ensemble des résultats obtenus, l'inhibition de BCRP ne devrait pas influencer de manière significative sur l'exposition au rimégépant.</p>	<p><b>Il faut éviter</b> la prise d'une seconde dose de NURTEC ODT dans les 48 heures qui suivent l'administration d'une première dose avec un inhibiteur puissant de la P-gp (p. ex., cyclosporine, vérapamil, quinidine).</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Autres médicaments

#### Inhibiteurs de la CYP2C9

Le rimégépant est métabolisé principalement par la CYP3A4 et dans une moindre mesure par la CYP2C9. En cas d'administration concomitante de fluconazole et de rimégépant, l'augmentation de l'exposition à ce dernier est attribuable aux inhibitions combinées de la CYP2C9 et de la CYP3A4. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès d'adultes en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose unique de 75 mg de rimégépant et de fluconazole à l'état d'équilibre (400 mg 1 fois par jour) a fait augmenter l'ASC du rimégépant par un facteur d'environ 1,8, sans toutefois modifier la  $C_{max}$  de manière notable.

#### Substrats de MATE1

Dans le cadre d'une étude consacrée à l'évaluation des interactions médicamenteuses chez des adultes non diabétiques en bonne santé, l'administration concomitante, une fois l'état d'équilibre atteint, de 75 mg de rimégépant et de 500 mg de metformine, un substrat du transporteur MATE1, n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de la metformine ou l'utilisation du glucose.

#### Substrats de la CYP3A4 et interactions pharmacodynamiques

Lors d'études consacrées à l'évaluation des interactions médicamenteuses menées auprès d'adultes en bonne santé, le rimégépant n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (norelgestromine, éthinylestrodiol) ou du midazolam (un substrat sensible de la CYP3A4; voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Dans le cadre d'une autre étude sur les interactions médicamenteuses réalisée auprès d'adultes en bonne santé, l'administration orale de rimégépan à 75 mg (à l'état d'équilibre) n'a pas altéré la pharmacocinétique du sumatriptan, un substrat de l'OCT1 (2 doses de 6 mg administrées par voie sous-cutanée en l'espace de 1 heure). De même, l'administration d'une dose unique de sumatriptan n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du rimégépan.

Autres antagonistes des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) :

Lors d'une étude clinique évaluant l'administration concomitante de deux autres antagonistes des récepteurs du CGRP, on a signalé une hausse marquée des cas de constipation. L'emploi concomitant du rimégépan avec d'autres antagonistes des récepteurs du CGRP est donc déconseillé.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de NURTEC ODT suivant la prise d'aliments a prolongé le  $T_{max}$  d'environ 1 à 1,5 heure. La prise de NURTEC ODT 30 minutes après un repas riche en matières grasses a fait baisser l' $ASC_T$  du rimégépan de 32 % et de 38 % et sa  $C_{max}$  de 42 % et de 53 %, respectivement, selon que le produit était placé sous ou sur la langue. De même, l'administration de NURTEC ODT sous la langue 30 minutes après un repas faible en gras a réduit l' $ASC_T$  et la  $C_{max}$  du rimégépan d'environ 28 % et 36 %, respectivement, comparativement à son administration à jeun.

NURTEC ODT a été administré sans égard aux repas lors des études ayant porté sur son efficacité et son innocuité cliniques. On ignore si la diminution de l'exposition au rimégépan attribuable à l'administration du médicament avec des aliments influe sur son efficacité.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) concernant l'utilisation concomitante de rimégépan et de millepertuis (un inducteur de la CYP3A4).

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions entre NURTEC ODT et les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le rimégépan est un antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP, de l'anglais *calcitonin gene-related peptide*). Il se lie de manière sélective et avec une grande affinité aux récepteurs du CGRP et inhibe ainsi l'activité de ces récepteurs.

La relation entre l'activité pharmacodynamique du rimégépan et le ou les mécanismes suivant lesquels ce médicament exerce ses effets cliniques n'a pas été établie.

### 10.2 Pharmacodynamie

Aucune différence d'importance clinique n'a été relevée entre les effets de l'administration concomitante de rimégépan et de sumatriptan (12 mg fractionnés en 2 doses de 6 mg administrées par voie sous-cutanée à 1 heure d'intervalle) sur la tension artérielle au repos et ceux de l'administration de sumatriptan seulement chez des volontaires en bonne santé.

Le risque d'emploi abusif n'a pas été étudié chez l'humain ni chez l'animal.

## Électrophysiologie cardiaque

Lors d'une étude comparative croisée, à répartition aléatoire et à double insu, avec placebo et témoin actif, ayant évalué le tracé électrocardiographique de 38 sujets en bonne santé, l'administration de rimégépan à des doses de 75 et de 300 mg n'a pas eu d'effet pharmacodynamique sur l'intervalle QT.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### Polymorphisme de la CYP2C9

Les  $C_{max}$  et les  $ASC_{0-\infty}$  du rimégépan observées chez des métaboliseurs intermédiaires des substrats de la CYP2C9 (génotypes \*1/\*2, \*2/\*2, \*1/\*3; n = 43) et des métaboliseurs normaux de ces substrats (génotype \*1/\*1; n = 72) étaient similaires. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques adéquates sur les métaboliseurs lents des substrats de la CYP2C9 (génotype \*2/\*3; n = 2). Étant donné que le rôle joué par la CYP2C9 dans le métabolisme du rimégépan serait mineur, le polymorphisme de la CYP2C9 ne devrait pas influencer de manière significative sur l'exposition à ce médicament.

#### **Absorption**

Après l'administration orale de NURTEC ODT, le rimégépan est absorbé de telle sorte qu'il atteint sa concentration maximale en l'espace de 1,5 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue du rimégépan est d'environ 64 %.

#### **Distribution**

À l'état d'équilibre, le volume de distribution du rimégépan est de 120 L. Le taux de liaison du rimégépan aux protéines plasmatiques est d'environ 96 %.

#### **Métabolisme**

Le rimégépan est métabolisé principalement par la CYP3A4 et dans une moindre mesure par la CYP2C9, surtout sous forme inchangée ( $\approx 77\%$ ). Aucun métabolite majeur ( $> 10\%$ ) n'a été décelé dans le plasma.

#### **Élimination**

La demi-vie d'élimination du rimégépan est d'environ 11 heures chez les sujets en bonne santé. Après l'administration orale de rimégépan marqué au  $^{14}C$  à des hommes en bonne santé, 78 % de la substance radioactive totale ont été retrouvés dans les fèces et 24 % ont été récupérés dans l'urine. Le rimégépan sous forme inchangée est le principal composé excrété dans les fèces (42 %) et dans l'urine (51 %).

#### **Populations particulières et états pathologiques**

- **Personnes âgées** : Au cours d'études sur les paramètres pharmacocinétiques du rimégépan, ceux-ci n'ont pas différé de manière importante sur le plan clinique chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) et plus jeunes (18 à 45 ans).
- **Sexe** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rimégépan en fonction du sexe n'a été observée.
- **Polymorphisme génétique** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rimégépan en fonction du génotype de la CYP2C9 n'a été observée.
- **Origine ethnique** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rimégépan n'a été observée lors d'études menées auprès de participants blancs, noirs et japonais.

- **Insuffisance hépatique** : Dans le cadre d'une étude clinique consacrée à la comparaison des paramètres pharmacocinétiques du rimégépanant mesurés chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et de ceux mesurés chez des sujets ayant une fonction hépatique normale (témoins en bonne santé qui leur avaient été appariés), l'exposition au rimégépanant ( $C_{max}$  et ASC) après l'administration d'une dose unique de 75 mg de ce médicament était à peu près 2 fois plus élevée chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) que chez ceux qui avaient une fonction hépatique normale. Il n'y avait pas de différence d'importance clinique entre les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et les sujets qui avaient une fonction hépatique normale en ce qui a trait à l'exposition au rimégépanant (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), *Insuffisance hépatique*).
- **Insuffisance rénale** : Dans le cadre d'une étude clinique consacrée à la comparaison des paramètres pharmacocinétiques du rimégépanant mesurés chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale légère (ClCr estimée = 60-89 mL/min), modérée (ClCr = 30-59 mL/min) ou sévère (ClCr = 15-29 mL/min) et de ceux mesurés chez des sujets ayant une fonction rénale normale (témoins en bonne santé qui leur avaient été appariés), l'exposition totale au rimégépanant a augmenté de 6 %, de 40 % et de 4 %, respectivement après l'administration d'une dose unique de 75 mg. NURTEC ODT n'a pas été évalué chez les patients atteints de néphropathie terminale (ClCr < 15 mL/min) ou sous dialyse (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), *Insuffisance rénale*).
- **Obésité** : Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques du rimégépanant en fonction du poids corporel n'a été observée.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver NURTEC ODT à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Voici les directives de manipulation du médicament avant l'administration :

- Veillez à avoir les mains sèches pour ouvrir la plaquette alvéolée.
- Décollez le revers en aluminium d'une plaquette et retirez délicatement le CDO. Ne le poussez pas à travers le revers en aluminium.
- Prenez le CDO immédiatement après avoir ouvert la plaquette alvéolée. Ne le conservez pas en dehors de celle-ci en vue d'une utilisation ultérieure.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : rimégépant (sous forme de sulfate de rimégépant)

Nom chimique : 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-1-pipéridine-1-carboxylate de (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yle, hémisulfate, sesquihydraté

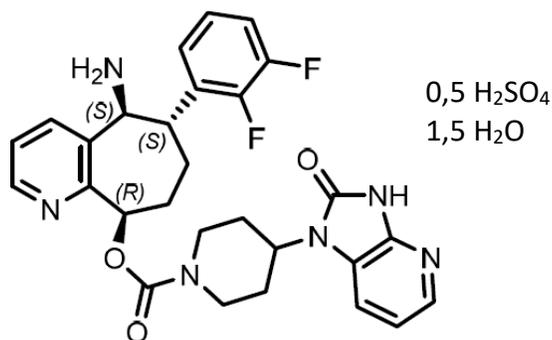
Formule moléculaire :  $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3 \cdot 0,5 H_2SO_4 \cdot 1,5 H_2O$

$C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$  (base libre)

Masse moléculaire :

- Hémisulfate, sesquihydraté : 610,63 daltons
- Base libre : 534,57 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'hémisulfate de rimégépant sesquihydraté est une poudre blanche ou blanc cassé, hautement soluble à un pH inférieur à 5,6 et légèrement hygroscopique.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques, par indication

##### Traitement ponctuel de la migraine avec ou sans aura

L'efficacité du rimégépant dans le traitement ponctuel de la migraine avec ou sans aura chez l'adulte a été évaluée dans le cadre de 3 essais comparatifs avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, portant sur le traitement d'une seule crise migraineuse. L'étude 1 a évalué NURTEC ODT, tandis que les études 2 et 3 ont évalué un comprimé à libération immédiate bioéquivalent. Ces études regroupaient des patients ayant des antécédents de migraine avec ou sans aura répondant aux critères diagnostiques de l'ICHD-3 bêta (3<sup>e</sup> édition de l'*International Classification of Headache Disorders*), soit 2 à 8 crises migraineuses par mois s'accompagnant de céphalées modérées ou sévères.

**Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement ponctuel de la migraine (population en intention de traiter modifiée [ITTm<sup>^</sup>])**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 1 (NCT03461757)	Essai comparatif avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Rimégépan, 75 mg, voie orale (CDO), dose unique	Rimégépan : n = 669; placebo : n = 682	40,2 ans (18,1-75,7 ans)	Hommes : 15,1 % Femmes : 84,9 %
Étude 2 (NCT03235479)	Essai comparatif avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Rimégépan, 75 mg, voie orale (comprimé), dose unique	Rimégépan : n = 543; placebo : n = 541	41,6 ans (18,6-73,3 ans)	Hommes : 14,5 % Femmes : 85,5 %
Étude 3 (NCT03237845)	Essai comparatif avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Rimégépan, 75 mg, voie orale (comprimé), dose unique	Rimégépan : n = 537; placebo : n = 535	40,6 ans (18,1-83,6 ans)	Hommes : 11,3 % Femmes : 88,7 %

<sup>^</sup> La population en ITTm se composait des participants soumis à une seule répartition aléatoire qui présentaient une migraine modérée ou sévère au départ, qui ont pris le médicament à l'étude et qui ont fourni au moins une mesure de l'efficacité du traitement après le début de l'étude.

CDO : comprimé à dissolution orale

Dans l'ensemble de ces 3 essais déterminants comparant le rimégépan à un placebo, environ 76,0 % des patients étaient blancs, 19,6 %, noirs, et 4,4 %, d'autres origines ethniques (Asiatiques, Autochtones d'Amérique ou de l'Alaska, natifs d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique ou d'origine mixte). Lors des 3 études, les patients ont reçu au hasard NURTEC ODT à 75 mg, un comprimé de rimégépan ou un placebo apparié. Ils avaient pour consigne de traiter une migraine d'intensité modérée à sévère dès l'apparition de celle-ci. Ils avaient la permission de prendre un médicament de secours (anti-inflammatoire non stéroïdien [AINS], acétaminophène et/ou antiémétique) 2 heures après l'administration du traitement initial. L'utilisation d'autres classes de médicaments de secours, tels que les triptans, était interdite au cours des 48 heures qui suivaient l'administration du traitement initial. À peu près 15,4 % des patients prenaient des médicaments pour la prévention de la migraine au départ. Au cours des 3 essais, les agents les plus utilisés en prévention étaient le topiramate, l'amitriptyline, le propranolol et la nortriptyline. Aucun des patients ne prenait en concomitance un médicament pour la prévention de la migraine qui agit sur la voie du CGRP (antagonistes des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine).

Les coparamètres d'évaluation principaux étaient le pourcentage de patients signalant :

- l'absence de douleur 2 heures après la prise du médicament;
- l'absence du symptôme le plus incommode (SPI) 2 heures après la prise du médicament.

Les patients avaient comme consigne de choisir le symptôme qui les incommode le plus (SPI) à part les céphalées (photophobie, phonophobie ou nausées) dès l'apparition de la migraine, avant la prise du

médicament à l'étude. Dans l'ensemble des 3 études, 55,0 % des patients ont désigné la photophobie, 29,9 %, les nausées et 15,1 %, la phonophobie.

**Tableau 6 – Paramètres d'évaluation de l'efficacité du traitement ponctuel contre la migraine (ITTm)**

	Étude 1		Étude 2		Étude 3	
	NURTEC ODT à 75 mg	Placebo	Rimégépan à 75 mg	Placebo	Rimégépan à 75 mg	Placebo
<b>Disparition de la douleur après 2 heures</b>						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
Taux de réponse, %	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Différence par rapport au placebo, %	10,3		7,6		4,9	
Valeur <i>p</i>		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0006 <sup>a</sup>		0,0298 <sup>a</sup>
<b>Disparition du SPI après 2 heures</b>						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
Taux de réponse, %	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Différence par rapport au placebo, %	8,3		12,4		8,9	
Valeur <i>p</i>		0,0009 <sup>a</sup>		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0016 <sup>a</sup>
<b>Soulagement de la douleur après 2 heures</b>						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
Taux de réponse, %	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Différence par rapport au placebo, %	16,1		15,3		10,3	
Valeur <i>p</i>		< 0,0001 <sup>a</sup>		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0006 <sup>a</sup>
<b>Disparition durable de la douleur de 2 à 48 heures après l'administration</b>						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
Taux de réponse, %	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Différence par rapport au placebo, %	8,0		3,9		4,4	
Valeur <i>p</i>		< 0,0001 <sup>a</sup>		0,0181 <sup>b</sup>		0,0130 <sup>b</sup>
* n = nombre de patients ayant répondu au traitement / N = nombre de patients du groupe en question						
<sup>a</sup> Valeur <i>p</i> significative (méthode d'analyse hiérarchique)						
<sup>b</sup> Valeur <i>p</i> nominale (méthode d'analyse hiérarchique)						
SPI : symptôme le plus incommodant						

Dans l'ensemble des trois études, les résultats obtenus quant à certains paramètres d'efficacité d'intérêt, tels que l'utilisation d'un médicament de secours dans les 24 heures suivant l'administration, appuient les résultats observés à l'égard des paramètres principaux (tableau 6). Par exemple, lors de l'étude 1, 34,9 % des patients traités par le rimégépan ont signalé la disparition de la photophobie après 2 heures, comparativement à 24,8 % de ceux sous placebo.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

On a mené une étude sans insu, croisée et à répartition aléatoire portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalée sur deux périodes afin de comparer la biodisponibilité orale d'une dose unique de NURTEC ODT (75 mg de rimégépan, sous forme de sulfate de rimégépan, en comprimé à dissolution orale) administrée à jeun sous ou sur la langue chez 24 hommes et femmes en bonne santé. La comparaison des données de biodisponibilité recueillies pour l'ensemble des 24 sujets lors de l'analyse statistique est présentée dans le tableau suivant :

**Tableau 7 – Comparaison sommaire des données de biodisponibilité**

Rimégépan (1 × 75 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	4896,85 5033,40 (23,48)	4748,71 4914,43 (25,23)	103,0	96,0 – 111,0
ASC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	4910,09 5046,02 (23,40)	4762,64 4927,57 (25,15)	103,0	96,0 – 111,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	902,21 958,83 (36,75)	823,75 861,29 (31,21)	110,0	94,0 – 127,0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,50 (0,83 – 2,54)	1,99 (0,50 – 2,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	8,12 (21,30)	8,18 (19,90)		

<sup>1</sup> NURTEC<sup>MD</sup> ODT (rimégépan, sous forme de sulfate de rimégépan) en comprimé à dissolution orale à 75 mg administré sous la langue

<sup>2</sup> NURTEC<sup>MD</sup> ODT (rimégépan, sous forme de sulfate de rimégépan) en comprimé à dissolution orale à 75 mg administré sur la langue

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) seulement

<sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Les données non cliniques tirées des études classiques (pharmacologie de l'innocuité, toxicité de doses multiples, génotoxicité, phototoxicité, toxicité pour la reproduction ou le

développement, cancérogénicité) n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'humain associé au rimégépan.

**Cancérogénicité** : L'administration orale du rimégépan à des souris Tg.rasH2 sensibles à des agents cancérogènes génotoxiques et non génotoxiques pour l'humain pendant 26 semaines et à des rats pendant 91 à 100 semaines n'a été associée à aucun signe de tumeur iatrogène chez l'une ou l'autre de ces espèces. Lors de ces études menées chez l'animal, l'exposition plasmatique (ASC) associée à la plus forte dose à l'étude était environ 350 fois (souris) et 30 fois (rat) plus élevée que celle observée chez l'humain à la DMRH (75 mg/jour).

**Génotoxicité et mutagenèse** : Le rimégépan ne s'est révélé ni génotoxique ni mutagène dans des études in vitro et in vivo.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : Les études menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet d'importance clinique sur la fertilité des mâles ou des femelles. L'administration orale de rimégépan à des rats des deux sexes avant et pendant l'accouplement, et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de la gestation chez les femelles, a entraîné une diminution de la fertilité à la plus forte dose à l'étude (150 mg/kg/jour).

La dose n'ayant aucun effet sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire, qui était de 60 mg/kg/jour chez le rat, était associée à une exposition plasmatique (ASC) au rimégépan environ 30 fois plus élevée que celle associée à la DMRH (75 mg/jour).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr NURTEC<sup>MD</sup> ODT

#### Comprimés de rimégépan à dissolution orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NURTEC ODT** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **NURTEC ODT** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- En cas de réaction allergique, cessez de prendre NURTEC ODT et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Les réactions allergiques sévères, qui comprennent l'essoufflement et l'éruption cutanée, peuvent survenir au fil des jours qui suivent l'administration de ce médicament.

#### Pourquoi utilise-t-on NURTEC ODT?

NURTEC ODT est utilisé chez les adultes pour traiter une crise migraineuse en cours.

#### Comment NURTEC ODT agit-il?

L'ingrédient actif de NURTEC ODT, l'hémisulfate de rimégépan sesquihydraté, appartient à un groupe de médicaments appelés *antagonistes des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine*. Il réduit l'activité d'une substance appelée *peptide lié au gène de la calcitonine* (CGRP, de l'anglais *calcitonin gene-related peptide*), qui cause les crises migraineuses.

#### Quels sont les ingrédients de NURTEC ODT?

Ingrédient médicinal : hémisulfate de rimégépan sesquihydraté

Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique, eucalyptol, gélatine, limonène, maltodextrine de maïs, mannitol, menthol, menthone, acétate de menthyle, sucralose et vanilline

#### NURTEC ODT se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à dissolution orale : 75 mg de rimégépan (sous forme de sulfate de rimégépan)

#### N'utilisez pas NURTEC ODT dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au rimégépan ou à tout autre ingrédient de NURTEC ODT.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NURTEC ODT, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- avez des problèmes de foie;
- avez des problèmes de rein;

- êtes enceinte, croyez l'être ou avez un projet de grossesse; dans ce cas, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NURTEC ODT, afin de vérifier si le médicament vous convient;
- allaitez ou avez l'intention de le faire; dans ce cas, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre NURTEC ODT (vous déciderez ensemble si vous pouvez utiliser NURTEC ODT pendant que vous allaitez).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec NURTEC ODT :**

- itraconazole et clarithromycine (médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques ou bactériennes);
- ritonavir et éfavirenz (médicaments utilisés pour le traitement des infections par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]);
- bosentan (médicament utilisé pour le traitement de l'hypertension [haute pression]);
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour le traitement de la dépression);
- phénobarbital (médicament utilisé pour le traitement de l'épilepsie);
- rifampicine (médicament utilisé pour le traitement de la tuberculose);
- modafinil (médicament utilisé pour le traitement de la narcolepsie);
- fluconazole et érythromycine (médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques ou bactériennes);
- diltiazem, quinidine et vérapamil (médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque, des douleurs à la poitrine [angine de poitrine] ou de l'hypertension);
- cyclosporine (médicament employé pour prévenir le rejet des organes transplantés);
- jus de pamplemousse;
- antagonistes des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP; médicaments utilisés pour le traitement de la migraine).

**Comment NURTEC ODT s'administre-t-il?**

- NURTEC ODT est destiné à l'administration orale (par la bouche).
- NURTEC ODT peut être pris avec ou sans aliments.
- Prenez NURTEC ODT immédiatement après avoir ouvert la plaquette alvéolée. **Ne** conservez **pas** les comprimés en dehors de celle-ci en vue d'une utilisation ultérieure.

**Mode d'emploi de NURTEC ODT :**



1. En veillant à avoir les mains sèches, décollez le revers en aluminium d'une alvéole de la plaquette et retirez délicatement le comprimé. **Ne** poussez **pas** le comprimé à travers le revers en aluminium.



- Dès que vous aurez ouvert l'alvéole de la plaquette, prenez le comprimé et placez-le sur ou sous votre langue, où il se dissoudra. Vous pouvez l'avaler sans boire quoi que ce soit.

### Dose habituelle

Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de NURTEC ODT qui vous convient. Cette dose dépendra du fait que vous prenez ou ne prenez pas certains médicaments tels que le fluconazole, l'érythromycine, le diltiazem, la quinidine, le vérapamil et la cyclosporine.

La dose recommandée est de 1 comprimé de NURTEC ODT (75 mg) 1 fois par jour, au besoin.

**Ne dépassez pas** la dose maximale de 75 mg par jour.

### Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de NURTEC ODT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NURTEC ODT?

Lorsque vous prenez NURTEC ODT, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de NURTEC ODT :

- Nausées

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Réaction allergique : essoufflement, éruption cutanée, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de pression, nausées, vomissements, urticaire ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

Conservez NURTEC ODT, dans la plaquette alvéolée dans laquelle il est emballé, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir plus sur NURTEC ODT :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 1<sup>er</sup> décembre 2023