

## MONOGRAPHIE

<sup>Pr</sup>**MIGRANAL**<sup>®</sup>

(mésylate de dihydroergotamine)

Solution pour vaporisation nasale 4 mg/mL

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

Antimigraineux

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive,  
Oakville, ON  
L6H 6R4

DATE DE RÉVISION :  
Le 9 février 2016

\* Marque déposée de Novartis Pharma Canada inc.  
SteriMax Inc. est le distributeur autorisé.

## MONOGRAPHIE

Pr **MIGRANAL**<sup>®</sup>

(mésylate de dihydroergotamine)

Solution pour vaporisation nasale 4 mg/mL

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antimigraineux

### **CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE**

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

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

MIGRANAL (mésylate de dihydroergotamine) exerce une action agoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>1Dα</sub> et 5-HT<sub>1Dβ</sub> se traduisant par la réduction de la fonction neuronale sérotoninergique, la constriction de certains éléments du réseau vasculaire crânien ou la suppression de l'inflammation neurogène, ou encore

par plusieurs de ces effets à la fois, d'où, semble-t-il, son action antimigraineuse. La dihydroergotamine présente également une affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1C</sub> et exerce une action antagoniste au niveau du sous-type 5-HT<sub>2</sub>. Elle bloque les récepteurs alpha-adrénergiques et stimule directement la musculature lisse des vaisseaux sanguins périphériques. Son effet tonique sur les vaisseaux capacitifs (veines) est particulièrement prononcé par comparaison à son action sur les vaisseaux résistifs (artérioles). La dihydroergotamine exerce une action adrénolytique plus puissante que l'ergotamine, mais est moins susceptible de provoquer la constriction des artères; cela dit, elle n'en conserve pas moins un effet veinocostricteur prononcé. Enfin, la dihydroergotamine réduit l'incidence et l'intensité des nausées, de la photophobie et de la phonophobie associées à la migraine.

La dihydroergotamine possède en outre des propriétés ocytociques (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

À la suite d'une administration nasale, l'absorption de la dihydroergotamine est rapide et n'est pas fonction de la dose ( $t_{max}$  : environ 45 minutes). On commence à noter un soulagement marqué de la douleur dans un délai d'environ 30 minutes suivant l'administration nasale. Une fois le soulagement obtenu, l'incidence de réapparition de la douleur dans un délai de 24 heures est faible. La biodisponibilité de la dihydroergotamine administrée par voie nasale s'établit à 43 %.

La dihydroergotamine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 93 %; son volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 800 L. Dans le plasma, le principe actif se retrouve dans une proportion de 70 à 80 % sous forme inchangée. La dihydroergotamine sous forme de solution pour vaporisation nasale ne fait pas l'objet, à l'instar de la plupart des substances empruntant la voie parentérale, d'un métabolisme de premier passage hépatique. Sa clairance corporelle totale est d'environ 1,5 L/min et se fait essentiellement par le foie. La dihydroergotamine connaît une élimination plasmatique diphasique; sa demi-vie terminale moyenne est de 10 heures. L'excrétion du médicament se fait principalement dans la bile, puis dans les fèces. Après une administration nasale, l'excrétion urinaire de la molécule mère atteint environ 2 % de la dose.

Des interactions pharmacocinétiques (ex. : augmentation des concentrations sanguines d'ergotamine) ont été signalées chez des patients qui ont reçu par voie orale de l'ergotamine et des antibiotiques macrolides, surtout de la troléandomycine, sans doute en raison de l'inhibition du métabolisme des alcaloïdes par les isoenzymes 3A du cytochrome P<sub>450</sub> causée par la troléandomycine. On a également constaté que la dihydroergotamine entraîne l'inhibition des réactions catalysées par les isoenzymes 3A du cytochrome P<sub>450</sub>. Ainsi, de rares cas d'ergotisme ont été signalés chez des patients traités par ce médicament et par des antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine,

clarithromycine et érythromycine), de même que chez des patients qui ont reçu de la dihydroergotamine et des inhibiteurs de la protéase (ex. : ritonavir), sans doute en raison de l'inhibition du métabolisme de l'ergotamine par les isoenzymes 3A du cytochrome P<sub>450</sub> (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). Aucune interaction pharmacocinétique impliquant les autres isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub> n'est connue à ce jour.

### **INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE**

MIGRANAL (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) est indiqué dans le traitement symptomatique de la migraine avec ou sans aura chez l'adulte.

MIGRANAL n'est pas indiqué à titre d'agent prophylactique ni dans le traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). L'innocuité et l'efficacité de MIGRANAL n'ont pas été établies en ce qui a trait au traitement de la céphalée de Horton, qui touche une population plus âgée et principalement masculin.

### **CONTRE-INDICATIONS**

MIGRANAL (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents ou présentant des symptômes ou des signes d'un syndrome ischémique cardiaque, vasculaire cérébral ou vasculaire périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (et plus particulièrement de tachycardie). MIGRANAL ne devrait pas non plus être administré aux patients présentant d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes significatives (par exemple, une athérosclérose ou une cardiopathie congénitale). Les syndromes cardiaques ischémiques comprennent, sans toutefois se limiter, l'angor sous toutes ses formes (notamment l'angor d'effort stable et les formes angiospastiques comme l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique silencieuse. Les syndromes vasculaires cérébraux regroupent, sans se limiter, les ictus de tout type ainsi que les accès ischémiques transitoires cérébraux. Enfin, les affections vasculaires périphériques comprennent notamment les affections intestinales ischémiques ainsi que la maladie et le phénomène de Raynaud (*voir la section **MISES EN GARDE***).

On a observé quelques cas d'effets indésirables graves associés à l'administration concomitante de dihydroergotamine et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH, les antibiotiques macrolides et les antifongiques azolés, entraînant des spasmes vasculaires causant une ischémie cérébrale et (ou) périphérique. Par conséquent, l'emploi de puissants inhibiteurs du CYP 3A4

(ritonavir, nelfinavir, indinavir, érythromycine, clarithromycine, troléandomycine, kétoconazole, itraconazole) en concomitance avec la dihydroergotamine est contre-indiqué (*voir la section **MISES EN GARDE*** . Inhibiteurs du CYP 3A4).

Comme MIGRANAL peut provoquer une hausse de la tension artérielle, il est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension grave ou non maîtrisée (*voir la section **MISES EN GARDE***).

On a signalé que les médicaments contenant de l'ergot provoquent des réactions angiospastiques prolongées. Étant donné que MIGRANAL peut également être à l'origine d'un angospasme coronarien susceptible de s'ajouter aux réactions précédentes, son emploi dans les 24 heures précédant ou suivant la prise d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, d'un médicament contenant de l'ergotamine ou d'un dérivé de l'ergot (par exemple, le méthysergide) est contre-indiqué.

MIGRANAL est contre-indiqué chez les patients souffrant de migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique.

MIGRANAL est également contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 15 mL/min).

MIGRANAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de l'échelle de Child-Pugh).

MIGRANAL est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la dihydroergotamine, aux alcaloïdes de l'ergot ou à toute autre composante du produit.

De plus, MIGRANAL est contre-indiqué chez les patients atteints ou ayant souffert d'une affection artérielle périphérique connue, d'une infection, d'un choc, de vasculopathie oblitérante ou d'artérite temporale, de même que chez ceux qui ont subi une intervention chirurgicale vasculaire.

En raison de ses propriétés ocytotiques, la dihydroergotamine est contre-indiquée chez la femme enceinte. Par ailleurs, il est possible que la dihydroergotamine passe dans le lait maternel. Ainsi MIGRANAL ne doit pas être administré aux mères qui allaitent.

Le mésylate de dihydroergotamine ne doit pas être administré en concomitance avec des vasoconstricteurs périphériques ou centraux (autres alcaloïdes de l'ergot, sumatriptan et autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>), puisque ensemble, ces médicaments pourraient augmenter la tension artérielle de façon additive ou synergique.

## **MISES EN GARDE**

### **MISE EN GARDE**

Une ischémie périphérique grave ou menaçant le pronostic vital a été associée à l'administration concomitante de dihydroergotamine et des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 3A4), y compris les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. L'inhibition du CYP 3A4 entraîne l'élévation des concentrations sériques de dihydroergotamine, ce qui accroît le risque de spasme vasculaire pouvant causer une ischémie cérébrale et (ou) périphérique. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué. (*Voir également la section CONTRE-INDICATIONS*).

MIGRANAL ne doit être employé que si un diagnostic manifeste de céphalées migraineuses a été posé.

### **Inhibiteurs du CYP 3A4 (ex. : antibiotiques macrolides et inhibiteurs de la protéase)**

De rares cas de effets indésirables graves ont été associés à l'administration concomitante de dihydroergotamine et de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, et ont entraîné des spasmes vasculaires, lesquels ont causé une ischémie cérébrale et (ou) périphérique. Les inhibiteurs de la protéase ou de la

transcriptase inverse du VIH, les antifongiques azolés et les antibiotiques macrolides sont des exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Par conséquent, on ne doit pas administrer de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 en concomitance avec la dihydroergotamine (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). Les agents suivants sont des exemples de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 : kétoconazole et itraconazole (antifongiques), ritonavir, nelfinavir et indinavir (inhibiteurs de la protéase), et érythromycine, clarithromycine et troléandomycine (antibiotiques macrolides). Les autres inhibiteurs du CYP 3A4 doivent être administrés avec prudence. Parmi les inhibiteurs du CYP 3A4 moins puissants, citons les substances suivantes : saquinavir, néfazodone, fluconazole, jus de pamplemousse, fluoxétine, fluvoxamine, zileuton et clotrimazole. Étant donné que ces listes ne sont pas complètes, le médecin doit tenir compte des effets de tout autre agent sur le CYP 3A4 avant de le prescrire en concomitance avec la dihydroergotamine.

### **Complications fibreuses :**

On a signalé des cas de fibrose pleurale ou rétropéritonéale chez des patients traités durant une longue période par des injections quotidiennes de mésylate de dihydroergotamine. De rares cas de fibrose valvulaire cardiaque ont été associés à l'administration quotidienne prolongée d'autres alcaloïdes de l'ergot, de même que en association avec du mésylate de dihydroergotamine injectable.

Cependant, dans ces derniers cas, les patients avaient également reçu des médicaments associés à la fibrose valvulaire cardiaque.

L'administration de MIGRANAL ne doit pas excéder la posologie recommandée ni être employée quotidiennement durant une longue période (*voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

*Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus ou d'autre accident cardiaque indésirable* : MIGRANAL a été associé à une oppression et à une douleur thoraciques passagères pouvant s'apparenter à l'angor. Dans de rares cas, les symptômes ont été considérés comme la conséquence probable d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique. On a signalé, en de rares occasions, des accidents coronariens graves ou une arythmie par suite de l'emploi d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Il faut éviter d'administrer MIGRANAL aux patients atteints d'une coronaropathie angiospastique ou ischémique connue (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

On recommande fortement de ne pas administrer MIGRANAL au patient chez qui la présence de facteurs de risque (par exemple, hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femmes ménopausées chirurgicalement ou physiologiquement, hommes âgés de plus de 40 ans) laisse entrevoir une

coronaropathie méconnue, à moins qu'une évaluation cardiovasculaire atteste de façon satisfaisante sur le plan clinique que le patient est relativement exempt de toute coronaropathie, affection myocardique ischémique ou autre affection cardiovasculaire significative sous-jacente. Le seuil de sensibilité des méthodes de diagnostic permettant de déceler une affection cardiovasculaire ou une prédisposition à un angiospasma coronarien est modeste, au mieux. Par conséquent, si, au cours de l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou les examens électrocardiographiques révèlent des signes indicateurs ou en faveur d'un angiospasma coronarien ou d'une ischémie myocardique, on ne doit pas administrer MIGRANAL (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

Chez les patients présentant des facteurs de risque évocateurs d'une coronaropathie dont l'évaluation cardiovasculaire s'est révélée satisfaisante, la première dose de MIGRANAL devrait être administrée au cabinet du médecin ou dans un endroit disposant d'un personnel et d'installations médicales du même ordre. Étant donné qu'une ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, il convient de faire subir une électrocardiographie (ECG) au cours de la période suivant immédiatement l'administration de la première dose de MIGRANAL aux patients présentant de tels facteurs de risque. Cela dit, l'absence de réactions cardiovasculaires d'origine médicamenteuse lors de l'administration de la dose initiale ne signifie pas que de tels effets ne se manifesteront pas lors de la prise des doses subséquentes.

On recommande aux patients qui utilisent MIGRANAL par intermittence depuis longtemps et qui présentent ou ont acquis des facteurs de risque prédictifs d'une coronaropathie, tels qu'ils sont décrits précédemment, de se soumettre à une évaluation cardiovasculaire à intervalles réguliers s'ils continuent de recourir à MIGRANAL.

Si l'emploi de MIGRANAL entraîne l'apparition de symptômes rappelant ceux de l'angor, une évaluation électrocardiographique devrait être effectuée pour mettre à jour toute variation ischémique.

*La démarche systématique décrite ci-dessus vise à réduire les probabilités qu'un patient atteint d'une affection cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé par inadvertance à MIGRANAL.*

### **Accidents cardiaques et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

Au cours des études portant précisément sur l'appareil cardiovasculaire (voir ci-dessous), on a découvert qu'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> était à l'origine d'un angiospasme coronarien. Bien qu'aucun essai n'ait été mené sur MIGRANAL dans des conditions similaires, le profil pharmacodynamique des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> laisse entrevoir la possibilité que des effets

cardiovasculaires de la nature décrite ci-après surviennent avec tous les agents de cette classe. Des accidents cardiaques graves, y compris un infarctus du myocarde aigu, des perturbations du rythme cardiaque susceptibles de mettre en danger le pronostic vital, et la mort, ont été signalés par suite de l'administration de mésylate de dihydroergotamine en injection et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Compte tenu du degré d'utilisation de la dihydroergotamine et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chez les patients migraineux, l'incidence de telles réactions demeure extrêmement faible.

### **Accidents vasculaires cérébraux et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

-

Des cas de hémorragie cérébrale et d'ictus ainsi que d'autres accidents vasculaires cérébraux, dont certains ont été fatals, ont été signalés chez des patients traités par du mésylate de dihydroergotamine en injection et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Dans un certain nombre de cas, il semble plausible que les accidents vasculaires cérébraux aient été d'origine primaire, le mésylate de dihydroergotamine ayant été injecté à tort sur la foi que les symptômes observés étaient le fruit d'une migraine, alors que ce n'était pas le cas. Il est à noter que les patients migraineux peuvent être exposés à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux (ictus, hémorragie, accès ischémiques transitoires cérébraux).

## Études spéciales portant sur la pharmacologie cardiovasculaire d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>

Chez des sujets (n = 10) soupçonnés d'être atteints de coronaropathie soumis à l'angiographie, l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> se traduit par une augmentation de 8 % de la tension aortique, de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et de 8 % de la résistance vasculaire générale. De plus, quatre sujets ont fait état d'une légère douleur ou oppression thoraciques. On a par ailleurs observé une hausse cliniquement significative de la tension artérielle chez trois des sujets (dont deux souffraient également de douleur ou de malaise à la poitrine). Les résultats d'un angiogramme diagnostique ont révélé que neuf des sujets présentaient des artères coronaires normales, alors qu'un était manifestement atteint de coronaropathie. Au cours d'une autre étude faisant appel au même médicament, on a évalué la perfusion myocardique des patients migraineux (n = 35) exempts de toute affection cardiovasculaire, au moyen de la tomographie par émission de positons, pendant l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg de médicament en l'absence de crise migraineuse. On a alors constaté une réduction de la réserve de vasodilatation coronarienne (~ 10 %), un accroissement de la résistance coronarienne (~ 20 %) et une diminution du débit sanguin myocardique hyperémié (~ 10 %). On ne sait pas encore dans quelle mesure ces résultats sont pertinentes en ce qui a trait à l'emploi de l'agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> en question à la dose orale recommandée.

### **Autres réactions liées à l'angiospasme**

À l'instar de autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, la dihydroergotamine peut provoquer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasme coronarien. Ces réactions, qui paraissent liées à la dose, sont caractérisées par une intense constriction artérielle se manifestant par des signes et des symptômes de l'ischémie vasculaire périphérique (notamment douleurs musculaires, engourdissement, froideur et pâleur ou cyanose des doigts et des orteils), de l'angor ou des syndromes inhabituels, tels que l'angor intestinal. En présence des signes ou des symptômes de vasoconstriction, on doit mettre fin immédiatement au traitement par MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal).

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

Une élévation significative de la tension artérielle a été signalée en de rares occasions chez des patients ayant ou non des antécédents de hypertension qui ont été traités par MIGRANAL et de la dihydroergotamine (DHE) en injection. MIGRANAL est contre-indiqué chez les patients atteints de hypertension grave ou non maîtrisée.

La solution MIGRANAL a été conçue expressément en vue d'une administration nasale. **Elle ne doit pas être injectée.**

## **PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

MIGRANAL est indiqué uniquement dans le traitement des crises migraineuses aiguës, et non à titre préventif.

MIGRANAL devrait être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de rhinite, de congestion nasale, et de rhinite allergique.

Les patients souffrant d'une déficience hépatique légère à modérée, et spécialement les patients cholestatiques, devraient faire l'objet d'une surveillance appropriée.

### **Appareil cardiovasculaire :**

Des cas d'oppression ou de douleur thoraciques ont été signalés par suite de l'administration de MIGRANAL. Étant donné que les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent provoquer un angospasme coronarien, on devrait évaluer les patients qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs de l'angor après avoir pris MIGRANAL avant qu'ils reçoivent des doses additionnelles; afin de déterminer la présence de coronaropathie ou la prédisposition à l'angor de Prinzmetal. Ces patients devraient, par ailleurs, subir une électrocardiographie si l'administration est reprise et que des symptômes similaires apparaissent. De même, on devrait rechercher la présence d'athérosclérose ou une prédisposition

à l'angiospasmе chez les patients qui présentent d'autres signes ou symptômes laissant supposer une diminution du débit artériel, tels qu'un syndrome intestinal ischémique et la maladie ou le phénomène de Raynaud, par suite de l'administration de naratriptan (*voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE***).

### **États neurologiques :**

Il faut prendre soin de écarter les autres états neurologiques potentiellement graves avant d'instaurer un traitement contre les céphalées chez les patients à qui l'on n'a pas déjà communiqué un diagnostic de migraine ou qui sont victimes de céphalées inhabituelles. En de rares occasions, on a signalé que des patients, pour soulager d'intenses céphalées, avaient pris un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, qui se sont révélées, ultérieurement, être imputables à une lésion neurologique évolutive. Enfin, il convient de revoir le diagnostic de migraine si celui-ci est récent ou si les patients présentent des symptômes atypiques, en cas d'absence de réponse par suite de l'administration de la première dose de MIGRANAL.

### **Interactions médicamenteuses :**

Bien qu'aucune étude officielle n'ait été réalisée à ce sujet, l'emploi concomitant de contraceptifs oraux chez la femme ne semble pas influencer sur le sort de MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal).

MIGRANAL ne doit pas être utilisé en concomitance avec un vasoconstricteur car une telle association pourrait accentuer la hausse de la tension artérielle.

L'utilisation concomitante de agents vasoconstricteurs, notamment l'ergotamine ou d'autres alcaloïdes de l'ergot, le sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> et la nicotine, peut accroître le risque de vasoconstriction. Comme les effets angiospastiques pourraient, en théorie, se révéler cumulatifs, on ne doit pas administrer de médicaments contenant de l'ergot, ni de médicaments apparentant à ce dernier, ni de la nicotine, moins de 24 heures après la prise de MIGRANAL (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

Selon certains rapports, le propranolol pourrait potentialiser l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine en raison d'un effet synergique sur l'inhibition  $\beta$ -adrénergique. Cependant, lors d'un essai clinique restreint (n=8), aucun problème d'innocuité ne s'est manifesté par suite de l'administration de MIGRANAL à des personnes recevant du propranolol. La prudence est de rigueur chez les patients atteints de vasculopathie périphérique qui reçoivent un bêta-bloquant en association avec de la dihydroergotamine.

**Inhibiteurs du CYP 3A4** (voir également les sections **CONTRE-INDICATIONS**  
et **MISES EN GARDE**)

Étant donné le risque de exposition accrue à la dihydroergotamine et de intoxication par le ergot (spasme vasculaire et ischémie des extrémités et de autres tissus), on doit éviter de employer MIGRANAL en concomitance avec des inhibiteurs du CYP 3A, tels que les antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine, érythromycine, clarithromycine), les inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (ex. : ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine), ou les antifongiques azolés (ex. : kétoconazole, itraconazole, voriconazole) (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). On a également constaté que la dihydroergotamine exerce un effet inhibiteur sur le CYP 3A. Aucune interaction pharmacocinétique impliquant les autres isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub> n'est connue à ce jour.

La faiblesse, l'hyperréflexie et un manque de coordination ont été signalés en de rares occasions par suite de l'administration concomitante de agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> et d'inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (par exemple, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline). On n'a toutefois fait

état de aucun rapport spontané d'interaction médicamenteuse entre ces derniers et MIGRANAL ou la dihydroergotamine (DHE) en injection.

### **Complications fibreuses :**

Les patients ayant une histoire de désordre fibreux induit par un médicament, tel la fibrose pleurale ou rétropéritonéale, devraient être surveillés avec prudence (*voir aussi la section **MISES EN GARDE** : Complications Fibreuses*).

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 16 ans.

### **Personnes âgées**

On ne dispose que d'une expérience restreinte sur l'emploi de MIGRANAL chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

### **Grossesse**

La dihydroergotamine possède des propriétés ocytociques et ne devrait pas, en conséquence, être administrée durant la grossesse (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

### **Allaitement**

Il est probable que la dihydroergotamine passe dans le lait maternel, mais on ne sait pas à quelle concentration. On sait toutefois que l'ergotamine passe dans le lait maternel et peut entraîner des vomissements, de la diarrhée, d'un pouls mal frappé et d'une tension artérielle instable chez le nourrisson. En raison du risque que ces réactions indésirables graves surviennent chez le nourrisson, les mères qui allaitent ne doivent pas utiliser MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

### **Renseignements à l'intention du patient**

Selon les données disponibles à l'heure actuelle, le traitement par MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) ne semble pas comporter de risque d'abus ni de psychodépendance. Néanmoins, vu la chronicité de la migraine, on doit demander au patient de ne pas dépasser la dose recommandée.

Le patient doit signaler immédiatement à son médecin la survenue de l'une des réactions suivantes : engourdissement ou fourmillements dans les doigts et les orteils, douleurs musculaires dans les bras et les jambes, faiblesse des jambes, douleurs thoraciques, augmentation ou ralentissement temporaire du rythme cardiaque, œdème ou prurit.

Enfin, il faut que le patient comprenne qu'avant l'administration, il doit amorcer le vaporisateur (en exerçant 4 pressions) afin que la dose exacte soit libérée. On ne doit pas recourir à plus de 4 vaporisations (2 mg) lors d'une même crise. La dose maximale de MIGRANAL par période de 24 heures est fixée à 8 vaporisations. Quant à la dose hebdomadaire maximale de MIGRANAL, elle s'établit à 24 vaporisations (12 mg) (*voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

Il ne faut pas dépasser la posologie recommandée de MIGRANAL ni employer ce produit quotidiennement durant une longue période (*voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables signalées le plus souvent au cours des essais sur l'emploi de MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) contre la migraine . menés en double insu avec placebo et dont la fréquence

n'était pas comparable au sein du groupe placebo - sont la rhinite (qui comprend toutes les réactions indésirables de nature nasale qui ont été signalées), les nausées, les vomissements, les perturbations gustatives, la diarrhée, la pharyngite, les étourdissements, et les réactions dose dépendantes au site d'administration, tels le écoulement et la congestion nasale, et les bouffées vasomotrices. Parmi les autres effets indésirables, notons des réactions d'hypersensibilité (ex. : éruption cutanée, œdème facial, urticaire et dyspnée). Dans le cadre des essais cliniques, ces effets, qui se sont révélés passagers et spontanément résolutifs, n'ont généralement pas conduit à l'abandon du traitement. On trouve ci-après les effets indésirables qui se sont manifestés chez 1 % ou plus des patients.

**Effets indésirables signalés lors des essais à double insu  
 avec placebo sur le traitement de la migraine  
 (Fréquence ≥ 1 % et plus grande que dans le groupe placebo)**

Effet indésirable	Fréquence (%) MIGRANAL (N = 5 97)	Fréquence (%) Placebo (N = 631)
<u>Système nerveux central</u>		
Étourdissements	4	2
Somnolence	3	2
Paresthésie	2	2
Fatigue	1	1
Asthénie	1	0
<u>Tractus gastro-intestinal</u>		
Nausées	10	4
Perturbations gustatives	8	1
Vomissements	4	1
Diarrhée	2	< 1
<u>Appareil respiratoire</u>		
Rhinite <sup>1</sup>	26	7

Réaction au lieu	6	2
d'administration	3	1
Pharyngite	1	1
Sinusite		
<u>Appareil locomoteur</u>	1	< 1
Rigidité		
<u>Système nerveux autonome</u>	1	< 1
Bouffées vasomotrices	1	1
Sécheresse de la bouche		

1. Le terme «rhinite» englobe les manifestations suivantes : congestion nasale, sécheresse ou «dème» de la muqueuse nasale, rhinite, rhinorrhée et éternuements en rafale.

On a observé des modifications fibreuses, notamment de la plèvre et du tissu rétropéritonéal, chez de rares patients ayant reçu de manière ininterrompue, pendant des années, de la dihydroergotamine par voie orale. Des complications fibreuses ont été signalées en association avec l'emploi prolongé de mésylate de dihydroergotamine injectable (*voir la section **MISES EN GARDE : Complications fibreuses***).

Au cours des études antérieures, on a signalé une oppression ou une douleur thoracique dont l'incidence était toutefois inférieure à 1%; aucun lien de causalité n'a été établi.

Quelques patients ont rapporté une paresthésie (ex. : engourdissements, fourmillements) des doigts et des orteils, de même que des symptômes deischémie du myocarde. Dans de rares cas, le patient a été pris de spasmes vasculaires, particulièrement dans les membres inférieurs. En présence des signes de spasmes vasculaires, on doit cesser d'administrer MIGRANAL et entreprendre un traitement par un vasodilatateur périphérique (*voir la section **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE***).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage aigu par MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) n'a été signalé. Les symptômes d'un surdosage aigu par la dihydroergotamine orale et par l'ergotamine sont semblables, bien que la dihydroergotamine provoque des nausées et des vomissements moins intenses. Parmi ces symptômes, citons : signes et symptômes périphériques de spasme vasculaire (p. ex., engourdissement, fourmillements, douleur et cyanose des extrémités associés à la diminution ou à la disparition des pouls périphériques); dépression respiratoire; hausse ou diminution de la tension artérielle ou les deux à la fois, généralement dans l'ordre précité; confusion, délire, convulsions et coma; nausées, vomissements et douleurs abdominales d'intensité variable.

En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de surveiller étroitement les fonctions cardiovasculaire et respiratoire. L'interruption du traitement, l'application de chaleur sur la région atteinte et les soins visant à prévenir les lésions tissulaires, comptent au nombre des mesures thérapeutiques à prendre. En présence de violents spasmes vasculaires, l'administration de vasodilatateurs s'impose (nitroprussiate de sodium, phentolamine ou dihydralazine). Si une constriction coronarienne se produit, il faut recourir à un traitement indiqué, par exemple à le traitement de la nitroglycérine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

L'emploi de MIGRANAL en vaporisateur nasal n'est recommandé que dans le traitement symptomatique des crises migraineuses. MIGRANAL ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

La solution MIGRANAL (4 mg/mL) a été conçue expressément en vue d'une administration nasale et ne doit pas être injectée.

***Avant l'administration de MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal), on doit amorcer le vaporisateur (en exerçant 4 pressions dans l'air). (Voir la section RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT.)***

Pour obtenir un résultat optimal, on doit administrer le traitement dès les premiers symptômes ou signes d'une crise. Toutefois, MIGRANAL peut être employé à n'importe quel stade de l'accès migraineux. Chaque vaporisation libère 0,5 mg de MIGRANAL.

### **ADULTES :**

La dose totale habituellement nécessaire pour obtenir une efficacité optimale et un soulagement durable est 4 vaporisations (soit 1 flacon) de MIGRANAL. Dès les premiers signes ou symptômes migraineux, ou le plus tôt possible après l'installation de la douleur, administrer MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) à raison de 1 vaporisation dans chaque narine (total de 2 vaporisations). Si il n'y a pas de amélioration des symptômes après environ 15 minutes, ou pour obtenir une efficacité optimale, procéder à une deuxième vaporisation de MIGRANAL dans chaque narine (total de deux autres vaporisations). **Le vaporisateur nasal (et son contenu inutilisé) doit être jeté 8 heures après sa préparation.**

*Le patient ne doit pas inspirer profondément par le nez ni pendant ni immédiatement après la vaporisation parce-que le médicament est absorbé par la muqueuse nasale.*

On commence à noter un soulagement marqué de la douleur dans un délai de environ 30 minutes suivant la administration de MIGRANAL.

On ne doit pas recourir à plus de 1 flacon (4 vaporisations) lors d'une même crise. Au moins vingt-quatre (24) heures doivent s'écouler avant le traitement d'un autre accès migraineux par MIGRANAL ou par tout autre agent renfermant de la dihydroergotamine ou de l'ergotamine. La dose maximale de MIGRANAL par période de 24 heures est fixée à 2 flacons (8 vaporisations). Quant à la dose

hebdomadaire maximale de MIGRANAL, elle se établit à 6 flacons (24 vaporisations). Une fois qu'on a obtenu un soulagement, l'incidence de réapparition de la douleur au cours des 24 heures qui suivent (récidive migraineuse) est faible.

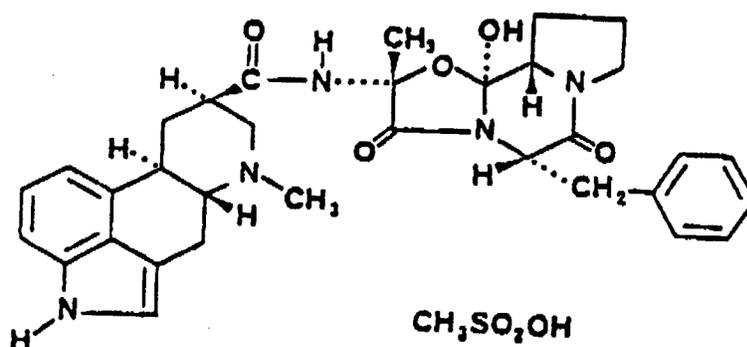
Il n'y a pas lieu de joindre un antiémétique à MIGRANAL, comme on le recommande dans le cas de la forme parentérale du mésylate de dihydroergotamine. En effet, la solution pour vaporisation nasale ne provoque pas autant de nausées et de vomissements que la forme parentérale.

## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Marque déposée : MIGRANAL\*

Marque commune : monométhanesulfonate de 5 $\alpha$ -benzyl-12 $\alpha$ -hydroxy-2 $\alpha$ -méthyl-9,10-dihydroergotaman-3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,18-trione

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> • CH<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>

Poids moléculaire : 679,8

Description : Poudre fine, cristalline, hygroscopique et de couleur blanche ou blanchâtre; modérément soluble dans l'eau.

pKa en éthanol-eau  $6,35 \pm 0,05$

(1:1) :

pH en solution : 4,4 . 5,4

Le mésylate de dihydroergotamine fond et subit une décomposition marquée entre 220 et 240 °C.

### **Composition de MIGRANAL\***

Chaque flacon MIGRANAL\* contient 4 mg de mésylate de dihydroergotamine USP et les composants non médicinaux suivants : caféine anhydre, dioxyde de carbone, dextrose anhydre et eau purifiée.

### **Conservation**

MIGRANAL doit être conservé à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

## **PRÉSENTATION**

MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) est offert sous forme de solution claire, incolore ou jaunâtre et dans un flacon de verre ambré. Chaque boîte contient 3 nécessaires d'administration, comprenant chacun 1 flacon et 1 vaporisateur.

### **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

Veillez garder les renseignements qui suivent à portée de la main. Veuillez lire les renseignements ci-dessous dès maintenant, mais n'assemblez le vaporisateur nasal que lorsque surviendra une migraine. Le flacon contient la quantité de médicament nécessaire pour traiter 1 migraine (tel qu'il est indiqué, 4 vaporisations sont nécessaires pour obtenir une efficacité optimale et un soulagement durable). Avant de prendre MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) pour la première fois, vous devez lire attentivement les renseignements ci-dessous.

#### **Au sujet du médicament**

Votre médicament s'appelle MIGRANAL (en vaporisateur nasal). Il n'est vendu que sur ordonnance. La décision de recourir à MIGRANAL doit être prise conjointement par vous et votre médecin à la lumière de vos préférences personnelles et des circonstances médicales. La majorité des patients qui ont pris MIGRANAL n'ont présenté aucun effet secondaire significatif. Cela dit, des

médicaments comme MIGRANAL ont été à l'origine des effets secondaires graves chez certains patients, notamment chez ceux qui souffraient d'une affection du cœur ou des vaisseaux sanguins. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (tension artérielle élevée, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie cardiaque, ménopause ou âge [si vous êtes un homme de plus de 40 ans]), vous devriez informer votre médecin, qui vous fera subir des examens qui sont imposés pour déterminer si l'emploi de MIGRANAL vous convient.

### **Rôle du médicament**

MIGRANAL\* (mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal) est indiqué dans le traitement des crises migraineuses aiguës. **Comme tout autre antimigraineux symptomatique, MIGRANAL ne doit pas être utilisé tous les jours en vue de prévenir les crises ou d'en réduire le nombre.** Il ne doit pas non plus servir à soulager la douleur ne découlant pas d'une céphalée migraineuse.

### **Vous ne devez pas prendre MIGRANAL si :**

- \* vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- \* vous souffrez de troubles cardiaques, artériels ou circulatoires.

### **Questions auxquelles vous devez répondre avant d'utiliser MIGRANAL**

Avant de prendre MIGRANAL, vous devez répondre aux questions qui suivent.

**Si vous répondez OUI à l'une de ces questions, ou si vous n'êtes pas certain de la réponse, vous devriez consulter votre médecin avant d'employer MIGRANAL.**

- \* Votre tension artérielle, est-elle élevée?
- \* Avez-vous des douleurs à la poitrine ou des essoufflements, souffrez-vous d'une maladie cardiaque ou avez-vous déjà subi une chirurgie des artères coronaires?
- \* Présentez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque (tension artérielle élevée, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie cardiaque, ménopause, âge [si vous êtes un homme de plus de 40 ans])?
- \* Éprouvez-vous des troubles de la circulation sanguine dans les bras ou les jambes, ou encore dans les doigts ou les orteils?
- \* Êtes-vous enceinte? Croyez-vous l'être? Essayez-vous de tomber enceinte? Êtes-vous une femme sexuellement active n'utilisant pas de moyens de contraception? Est-ce que vous allaitez?
- \* Avez-vous déjà été dû cesser de prendre MIGRANAL ou tout autre médicament à cause d'une allergie ou d'une réaction indésirable?
- \* Prenez-vous d'autres antimigraineux contenant du sumatriptan ou de l'érgotamine; de l'érythromycine ou d'autres antibiotiques macrolides; des

médicaments destinés à régulariser votre tension artérielle que vous prescrit votre médecin ou encore de autres médicaments vendus en pharmacie sans ordonnance?

- \* Fumez-vous?
- \* Souffrez-vous, ou avez-vous déjà souffert, d'une maladie du foie ou des reins?
- \* Est-ce que les céphalées dont vous souffrez diffèrent de vos crises migraineuses habituelles?

SI VOUS AVEZ RÉPONDU OUI À L'UNE DE CES QUESTIONS, VEUILLEZ EN INFORMER VOTRE MÉDECIN.

### **Comment préparer MIGRANAL**

Bien qu'il soit préférable de prendre MIGRANAL au tout début d'une crise migraineuse, vous pouvez le prendre à n'importe quel stade de la crise.

Votre trousse MIGRANAL est composée des éléments suivants : (A) un flacon contenant la quantité de médicament nécessaire pour traiter 1 migraine; (B) un vaporisateur nasal; (C) un capuchon protecteur en plastique bleu; (D) un capuchon protecteur transparent. (ILLUSTRATION 1)

N~~o~~ assemblez le vaporisateur nasal que lorsque vous ressentez une migraine. Soulevez lentement la languette du sceau de protection bleu et repliez-la afin de découvrir le bouchon de caoutchouc. Dans la mesure du possible, ne brisez pas le sceau de protection. (ILLUSTRATION 2)

Retirez complètement le sceau de protection et l~~a~~ anneau métallique, sans les briser. Si les deux pièces se séparent, enlevez délicatement le reste de l~~a~~ anneau métallique. **Étant donné que le bord de l'anneau métallique est tranchant, manipulez-le avec précaution.** (ILLUSTRATION 3)

Retirez lentement le bouchon de caoutchouc en prenant soin de ne pas répandre de liquide. (ILLUSTRATION 4)

Retirez délicatement le capuchon en plastique transparent logé sous le vaporisateur nasal. Insérez le vaporisateur nasal dans le flacon et vissez-le dans le sens des aiguilles d~~u~~ne montre. (ILLUSTRATION 5)

En tenant le flacon à la verticale, enlevez le capuchon en plastique bleu qui recouvre le vaporisateur nasal. (ILLUSTRATION 6)

En tenant le flacon à la verticale, exercez 4 pressions sur le vaporisateur nasal (sans l~~o~~insérer dans votre nez). Il est normal qu~~u~~ne petite quantité du

médicament se échappe du flacon; c'est ainsi qu'on prépare le vaporisateur nasal à libérer la dose exacte de médicament. (ILLUSTRATION 7)

Gardez la tête bien droite.

- Insérez le vaporisateur dans une narine et exercez 1 pression pour libérer le médicament.
- Insérez le vaporisateur dans l'autre narine et exercez 1 pression (total de 2 vaporisations).
- Ne vous mouchez pas.
- Attendez environ 15 minutes. Si vous ne ressentez pas le soulagement escompté, ou si vous désirez obtenir un soulagement optimal et durable, effectuez encore 1 vaporisation dans chaque narine. (ILLUSTRATION 8)

Tel qu'il est indiqué, l'administration de 4 vaporisations permet d'obtenir une efficacité optimale et un soulagement durable.

Une dose complète de MIGRANAL consiste en 1 flacon, soit 4 vaporisations (2 mg) après l'amorçage.

- \* N'utilisez pas plus de 2 flacons MIGRANAL (8 vaporisations) par période de 24 heures.
- \* N'utilisez pas plus de 6 flacons (24 vaporisations) par semaine.

- \* Laissez sécouler de 6 à 8 heures avant de traiter une autre crise migraineuse à l'aide de MIGRANAL.

### **Remarques importantes**

- \* On ne observe qu'une faible possibilité de réapparition de la douleur dans les 24 heures (récidive migraineuse) suivant l'administration de 1 flacon MIGRANAL.
- \* Jetez le vaporisateur nasal (ainsi que le flacon) après utilisation ou 8 heures après sa préparation.

### **Effets secondaires à surveiller**

Au cours des essais cliniques, la plupart des patients migraineux ont utilisé MIGRANAL sans ressentir des effets secondaires graves. Cependant, les effets secondaires suivants peuvent se manifester : irritation ou congestion nasales, éternuements en rafale, écoulement nasal, perturbation du goût, réaction au lieu d'administration, nausées et vomissements. Ces effets secondaires sont passagers et ne exigent habituellement pas l'arrêt du traitement par MIGRANAL. Bien qu'elles se manifestent rarement, les réactions ci-après peuvent être graves et doivent être signalées immédiatement à votre médecin :

- \* Engourdissement ou fourmillements dans les doigts et les orteils
- \* Douleur, oppression ou malaise à la poitrine
- \* Douleurs ou crampes musculaires dans les bras et les jambes
- \* Faiblesse des jambes
- \* Accélération ou ralentissement momentané du rythme cardiaque
- \* Enflure ou démangeaisons

### **En cas de surdose**

Si vous avez dépassé la dose prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison le plus près.

### **Conservation de MIGRANAL**

Gardez MIGRANAL dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

MIGRANAL doit demeurer à l'abri de la chaleur.

- . Conservez MIGRANAL à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).
- . Ne congelez pas MIGRANAL.

Ne gardez pas un flacon MIGRANAL ouvert pendant plus de 8 heures.

Vérifiez la date de péremption inscrite sur le flacon. Si elle est passée, n'utilisez pas le flacon.

## **Réponses aux questions des patients concernant MIGRANAL**

### **Quelle est la rapidité d'action de MIGRANAL?**

La douleur devrait commencer à diminuer dans les 30 minutes suivant la prise du médicament, et votre état devrait continuer de s'améliorer par la suite.

### **Puis-je préparer le vaporisateur à l'avance pour qu'il soit prêt quand j'aurai à m'en servir?**

Non. Le flacon qui contient le médicament ne doit pas être ouvert tant que vous n'êtes pas prêt à vous en servir.

### **Pourquoi dois-je amorcer le vaporisateur avant de l'utiliser? Est-ce que je ne gaspille pas ainsi une partie du médicament?**

Vous devez amorcer le vaporisateur (en exerçant 4 pressions) pour vous assurer de prendre ensuite la quantité exacte de médicament. Même si une partie du médicament s'échappe du vaporisateur, chaque flacon en contient suffisamment pour que vous puissiez recevoir une dose complète de MIGRANAL (4 vaporisations).

### **Puis-je réutiliser le vaporisateur nasal MIGRANAL ?**

Non. Après l'administration de la dose complète (4 vaporisations), vous devez jeter le vaporisateur nasal ainsi que le flacon.

### **Puis-je utiliser MIGRANAL si j'ai le nez bouché ou encore si j'ai le rhume ou si je souffre d'allergies ?**

Oui. Cependant, si vous prenez des médicaments contre le rhume ou les allergies, même si ce sont des produits vendus sans ordonnance, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser MIGRANAL.

### **Dois-je inhaler le médicament lorsque je me le vaporise dans le nez ?**

Non, vous ne devez pas l'inhaler, parce que MIGRANAL est absorbé par la muqueuse nasale.

### **Quelle est la composition de MIGRANAL ?**

Un flacon MIGRANAL renferme une solution contenant du mésylate de dihydroergotamine; il contient également de la caféine, du dextrose, du dioxyde de carbone et de l'eau.

### **Que dois-je faire si j'ai besoin d'aide pour prendre MIGRANAL ?**

Si vous avez des questions, ou si vous avez besoin d'aide pour préparer ou utiliser MIGRANAL, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

**Ce médicament est destiné à votre usage personnel. Ne laissez personne d'autre s'en servir.**

**Gardez tous vos médicaments hors de la portée des enfants.**

**Le présent feuillet ne contient pas tous les renseignements sur MIGRANAL.  
Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.**

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacodynamie humaine

Les études réalisées chez l'être humain au moyen du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal ont indiqué que les modifications vasculaires consécutives à l'administration de la solution portaient sur les vaisseaux capacitifs (soit les veines) et ne touchaient que légèrement les vaisseaux résistifs (soit les artères). Les effets pharmacodynamiques observés ne revêtent aucune pertinence clinique en ce qui a trait à la tolérabilité du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal chez le migraineux. La réponse pharmacodynamique à des doses de 1 ou de 2 mg se est révélée moindre que la réponse obtenue par suite de l'injection i.m. d'une dose de 1 mg de mésylate de dihydroergotamine.

Les effets hémodynamiques du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal, employé seul ou en association avec du propranolol, ont été minimales après l'administration d'une dose de 2 mg. Ils ne se sont manifestés de façon évidente, quoique modérée, qu'après une dose cumulative de dihydroergotamine de 4 mg. Selon l'étude dont il est question ici, l'association d'un  $\beta$ -bloquant et de mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal à une dose deux fois plus élevée que la dose maximale recommandée, n'amène aucun effet additif ni potentialisateur.

La résistance opposée au courant ventilatoire n'a pas subi de variation notable par suite de l'administration d'une dose de dihydroergotamine de 1 mg.

### **Pharmacocinétique chez l'être humain**

On a mené plusieurs études afin d'établir le profil pharmacocinétique de la dihydroergotamine chez l'être humain. On trouve ci-après l'essentiel des résultats obtenus.

**Absorption** À la suite d'une administration nasale, la dihydroergotamine a été rapidement absorbée, comme en fait foi le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale ( $t_{max}$ ), soit 45 minutes. La biodisponibilité absolue de la substance s'est établie à 43 %, contre une biodisponibilité relative de environ 32 % par rapport à une injection i.m. La relation dose-biodisponibilité du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal, déterminée en fonction de la  $C_{max}$  et de l'AUC de la dihydroergotamine plasmatique, s'est révélée linéaire dans l'éventail 0-4 mg. La concentration plasmatique maximale a été atteinte en 1 heure, quelle que soit la dose, et la concentration maximale moyenne a été de 0,6 ng/mL par mg dosé.

**Distribution** Les données relatives au plasma concordent parfaitement avec celles qui portent sur l'urine. Le volume de distribution de la dihydroergotamine à l'état d'équilibre est de 796 L. Lors des études de liaison conduites *in vivo* et *in vitro* chez l'être humain, on a constaté que la dihydroergotamine se trouvait dans le plasma dans une proportion de deux tiers et se liait aux globules sanguins dans une proportion de un tiers. Quant à la liaison aux protéines plasmatiques, elle a été de 93 %, tant dans les études *in vivo* que *in vitro*.

**Métabolisme** Chez l'être humain, la dihydroergotamine est partiellement métabolisée avant son excrétion. Le 8-OH-Mésylate de dihydroergotamine, l'un des principaux métabolites de la substance, exerce un effet veinoconstricteur semblable à celui de la molécule mère. Le mésylate de dihydroergotamine sous forme de solution pour vaporisation nasale ne fait pas l'objet, à l'instar de la plupart des substances empruntant la voie parentérale, d'un métabolisme de premier passage hépatique.

Excrétion L'excrétion de la dihydroergotamine se fait principalement dans la bile, puis dans les fèces. Après l'administration nasale, l'excrétion urinaire de la molécule mère ne atteint que 1,4 à 2,2 % de la dose, contre 5,9 à 6,9 % à la suite de doses i.m. La dihydroergotamine plasmatique connaît une élimination biphasique; sa demi-vie terminale moyenne est de 10 heures.

Par ailleurs, on a fait les constatations ci-après lors de études complémentaires visant à évaluer la pharmacocinétique du médicament chez l'être humain.

- Lorsque le médicament est administré pendant une crise migraineuse plutôt que en l'absence d'un tel accès, on ne note aucune différence statistiquement significative entre la  $C_{max}$ , le  $t_{max}$  et l'AUC, et la biodisponibilité relative de la solution pour vaporisation nasale atteint 124 %.
- Il existe une interaction médicamenteuse non pertinente sur le plan clinique entre MIGRANAL et le chlorhydrate de fénoxazoline.
- La caféine contenue dans la solution pour vaporisation nasale n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du produit.

## **Pharmacodynamie chez l'animal**

La dihydroergotamine a montré, outre ses propriétés inhibitrices sur les récepteurs alpha-adrénergiques, des propriétés antagonistes sérotoninergiques chez divers modèles animaux. La dihydroergotamine a exercé les effets suivants : léger accroissement de la résistance des vaisseaux résistifs; constriction des vaisseaux capacitifs proportionnelle à la dose; hausse de la tension artérielle lorsque cette substance est employée seule, mais baisse de la tension artérielle lorsque cette dernière a été stimulée par de l'épinéphrine; modification des paramètres cardiovasculaires proportionnelle à la dose.

## **Pharmacocinétique chez l'animal**

Les propriétés pharmacocinétiques de la dihydroergotamine ont été évaluées dans le cadre de deux études de toxicologie de 17 jours et de 13 semaines, respectivement, menées chez le macaque de Buffon. Une étude sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament a également été menée chez des chiens, qui ont reçu de la dihydroergotamine tritiée par voie orale. Dans les deux études conduites chez le macaque, on a analysé le plasma et l'urine afin de déterminer le comportement pharmacocinétique de la dihydroergotamine (administrée par les voies orale ou nasale). Dans l'éventail des doses étudié, l'absorption nasale s'est révélée relativement rapide et linéaire; le  $t_{max}$  a été de 1 à 2 heures. Lors de l'étude préliminaire, la

biodisponibilité de la molécule mère administrée par voie nasale est établie à 850 % de celle par voie orale selon les données plasmatiques, et à 710 %, selon les données urinaires. Pour ce qui est de l'A<sub>SC</sub> plasmatique, le ratio de la molécule mère à l'association molécule mère-métabolites est chiffré à environ 65 % dans le cas de la voie nasale, mais à seulement 20 % environ en ce qui touche la voie orale. Dans l'urine, le ratio de la molécule mère à l'association molécule mère-métabolites est établi à environ 56 % dans le cas de la voie nasale, mais à seulement 13 % en ce qui touche la voie orale. Ces écarts s'expliquent par l'absence de métabolisme de premier passage hépatique lorsque le médicament emprunte la voie nasale.

Dans l'étude de radioactivité réalisée chez le chien, les tissus les plus radioactifs 4 heures après l'administration du médicament étaient le pancréas, le foie, les reins, les ganglions lymphatiques et la bile. Après 4 heures, on pouvait déceler, dans le tube digestif, 101 % de la radioactivité de la dose administrée. L'élimination est effectuée essentiellement dans les fèces; en effet, 120 heures après l'administration de la substance, on a repéré 83,7 % de la radioactivité dans les fèces et 18,3 % dans l'urine.

## TOXICOLOGIE

### TOXICITÉ AIGUË

#### Toxicité aiguë chez la souris, le rat et le lapin

Afin d'évaluer la toxicité aiguë de la dihydroergotamine, on a administré une dose unique de cette substance, par les voies intraveineuse, orale et sous-cutanée, à des souris, à des rats et à des lapins. Des souris ont également reçu une dose unique du médicament par voie intrapéritonéale.

On a surveillé de près les animaux jusqu'à leur mort ou jusqu'à concurrence de 7 jours. Les signes ci-après ont été relevés : respiration laborieuse, excitation motrice réapparaissant périodiquement, somnolence et troubles de l'équilibre périodiques, horripilation, secousses rythmiques ébranlant le corps entier et nécrose cutanée au point d'injection par suite de l'administration sous-cutanée.

DL<sub>50</sub> de la dihydroergotamine (mg/Kg de poids corporel)

Espèce	i.v.	orale	s.c.	i.p.
Souris	117 ± 7,7	> 2 000 (0/10)	> 625 (0/10)	212 ± 25
Rat	130 ± 8,0	> 2 000 (0/10)	> 500 (0/10)	.
Lapin	37 ± 6,1	> 1 000 (0/6)	c. 95 <sup>c</sup>	.

<sup>c</sup> Extrapolation

### **Toxicité aiguë chez le rat et la souris**

On a évalué la toxicité aiguë du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal (4 mg/mL) par l'administration orale et intraveineuse d'une dose unique à des rats de même que des souris. Les animaux sont demeurés sous surveillance pendant les 14 jours qui ont suivi l'administration.

DL<sub>50</sub> du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal (mg/Kg de poids corporel)

Espèce	Sexe	i.v.	orale
Rat	Mâle	> 40	> 40
Rat	Femelle	> 40	> 40
Souris	Mâle	44	> 100
Souris	Femelle	49	> 100

Parmi les signes observés, citons un ptosis ainsi que des convulsions cloniques suivies de convulsions toniques, manifestations qui sont généralement disparues le lendemain de l'administration. Chez les souris mâles ayant reçu 48 mg/Kg de dihydroergotamine i.v., le ptosis a persisté tout au long des 14 jours de surveillance. Aucune anomalie apparente n'a été mise en évidence lors de l'examen macroscopique des principaux organes des animaux sacrifiés à la fin de la période de surveillance.

## **TOXICITÉ CHRONIQUE**

### **Établissement de la dose nasale chez la souris – Étude de 4 semaines**

Les souris CD-1 ont reçu par voie nasale des doses de 0,04, 0,08 et 0,12 mg/jour du mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal. D'une durée de 28 jours, ce traitement a donné lieu à une diminution du gain pondéral et de la ration alimentaire ainsi qu'à de légères modifications hématologiques, le point de comparaison étant le groupe témoin non traité. Les variations précitées n'ont pas été observées lors de la mise en parallèle du groupe traité et des animaux ayant reçu le véhicule seulement. Le traitement n'a eu aucun effet sur les paramètres suivants : données biologiques, poids des organes et résultats de l'examen macroscopique. Quant aux observations microscopiques, elles se sont limitées aux fosses nasales et ont révélé une légère irritation. On n'a pas noté de processus néoplasique ni pré-néoplasique. On a relevé, chez certains

animaux présentant une rhinite légère, des inclusions éosinophiles dans l'épithélium nasal ainsi qu'une hyperplasie minime ou légère des cellules caliciformes.

### **Toxicité du traitement nasal chez la souris – Étude de 3 mois**

Au cours de cette étude, visant à déterminer la dose maximale tolérée chez des souris CD-1, on a administré par voie nasale de la dihydroergotamine à des animaux pendant 3 mois, à des doses de 0, 0,04, 0,12, 0,16 et 0,20 mg/jour. Les modifications touchant le poids corporel et la ration alimentaire ont été sporadiques. En ce qui a trait au poids des organes, le coeur et le foie ont affiché un gain, alors que la glande thyroïde a accusé une baisse. L'examen microscopique a révélé, chez plusieurs sujets traités, une rhinite légère, des inclusions éosinophiles et une très faible prolifération des cellules caliciformes.

### **Toxicité du traitement nasal chez le rat – Étude de 4 semaines**

Des doses de 0, 0,4, 0,8 et 1,2 mg/jour de mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal ont été administrées par voie nasale à des rats Fisher F344. Des signes cliniques transitoires, à savoir horripilation, comportement soumis, respiration laborieuse et écume nasale, sont apparus immédiatement après l'administration de la dose. On a noté une diminution du gain pondéral et de la ration alimentaire dans les groupes traités. L'examen microscopique a révélé

une rhinite (chez la plupart des animaux traités), une prolifération des cellules caliciformes, une érosion en foyer de même que la présence d'un exsudat inflammatoire dans les lumières chez certains sujets des groupes ayant reçu la dose moyenne ou élevée.

### **Toxicité du traitement nasal chez le rat – Étude de 3 mois**

L'étude en rubrique a été menée à l'aide de doses de 0, 0,08, 0,32 (laquelle a été portée à 1,6 mg/jour à la 8<sup>e</sup> semaine), 0,72 et 1,2 mg/jour. Les mâles traités par la dose la plus élevée (soit 1,6 mg/jour) ont accusé une nette diminution du gain pondéral. Le traitement n'a eu aucun effet sur les paramètres suivants : résultats de l'analyse sanguine, de l'analyse des urines et de l'ophtalmoscopie, données biologiques et poids des organes. Les observations microscopiques se sont limitées aux fosses nasales et ont traduit une légère irritation; elles ont révélé une rhinite caractérisée par une prolifération des cellules caliciformes et, chez quelques rats, une hyperplasie en foyer non néoplasique et des inclusions éosinophiles.

Lors d'une étude subséquente, on a constaté qu'au terme d'une période de récupération de 13 semaines, la quasi-totalité des modifications histologiques des voies nasales étaient disparues. Les seules manifestations toujours présentes étaient de très légères ou de légères inclusions éosinophiles des épithéliums de type respiratoire et olfactif. Bien que l'on ne connaisse pas la

signification de ces inclusions, on peut les considérer comme des altérations de l'apparition spontanée chez les rongeurs âgés.

### **Toxicité du traitement oral chez le rat – Étude de 26 semaines**

Des rats ont reçu dans leur ration alimentaire, pendant 26 semaines, les doses de dihydroergotamine suivantes : 2, 11 et 53 mg/Kg/jour (lesquelles représentent, respectivement, 0,004 %, 0,02 % et 0,1 % de la ration).

<b>Dose (mg/Kg/jour)</b>	<b>Observations</b>
2	– Légère diminution de la ration alimentaire
11	– Légère diarrhée de la 11 <sup>e</sup> à la 17 <sup>e</sup> semaine – Légère diminution de la ration alimentaire chez les femelles
53	– Diarrhée de la 5 <sup>e</sup> à la 26 <sup>e</sup> semaine – Coloration pourpre du bout de la queue de la 5 <sup>e</sup> à la 10 <sup>e</sup> semaine

	<ul style="list-style-type: none"><li>– Diminution de la ration alimentaire</li><li>– Légère perte pondérale (femelles)</li><li>– Hausse des SGPT à la 26<sup>e</sup> semaine</li></ul>
--	---

La dose sans effet toxique a été fixée à 11 mg/Kg/jour.

## Toxicité du traitement oral chez le chien – Étude de 26 semaines

Des beagles ont reçu des capsules de dihydroergotamine selon 3 posologies, à savoir 0,5, 1,5 et 5,0 mg/Kg/jour, 7 jours sur 7 pendant 26 semaines.

<b>Dose (mg/Kg/jour)</b>	<b>Observations</b>
0,5 1,5 et 5,0	<ul style="list-style-type: none"><li>– Myosis, prolapsus de la membrane nictitante</li><li>– Léger ralentissement du rythme cardiaque avec prolongation de l'intervalle P-Q</li></ul>
1,5 5,0	<ul style="list-style-type: none"><li>– Somnolence, vomissements occasionnels</li><li>– Induration et encroûtement du contour de l'oreille</li><li>– Diminution du poids de la rate</li></ul>
5,0	<ul style="list-style-type: none"><li>– Légère diminution du gain pondéral</li><li>– Augmentation des inclusions éosinophiles hépatocytaires</li><li>– Diminution des centres de réaction</li></ul>

	spléniques
--	------------

La dose sans effet toxique a été fixée à 1,5 mg/Kg/jour.

### **Toxicité du traitement nasal et oral chez le macaque de Buffon – Étude de 17 jours**

Dans une étude visant à déterminer la toxicité de la dihydroergotamine administrée par voie orale (comprimés à 9 mg) ou nasale (administration intermittente de 0,46 mg de mésylate de dihydroergotamine), 2 macaques de Buffon mâles ont été traités pendant 17 jours (9 mg par voie orale le 1<sup>er</sup> jour, puis doses nasales pouvant atteindre 6 mg par jour pendant le reste de l'étude). Le matin suivant l'administration de la dernière dose, l'un des deux sujets était mort. Comme on n'a pu déterminer la cause du décès, sa signification sur le plan toxicologique est incertaine. L'animal survivant accusait une légère anémie. Les autres observations relevées chez les deux macaques sont les suivantes : légère perte pondérale, progression marquée de la ration alimentaire ainsi que pâleur du coeur et du foie.

### **Toxicité du traitement nasal chez le macaque de Buffon – Étude de 13 semaines**

Des macaques de Buffon ont reçu des doses de 0,46, 1,38 et 3,68 mg/jour de mésylate de dihydroergotamine en vaporisateur nasal. Un des sujets est mort d'une diarrhée rebelle, mais aucun décès lié au traitement n'est survenu. Des ulcères superficiels de la muqueuse accompagnés d'hémorragies ou de croûtes ont été mis en évidence, chez les animaux traités, lors de l'examen des narines effectué à la 4<sup>e</sup> et à la 8<sup>e</sup> semaine. Ces lésions ont toutefois régressé pendant l'étude, et, à la 13<sup>e</sup> semaine, leur incidence chez les animaux témoins et traités était comparable; d'ailleurs, la muqueuse paraissait normale chez la plupart des sujets traités. Les observations microscopiques liées au traitement se limitaient aux fosses nasales et traduisaient une légère irritation. Aucune dose n'a donné lieu à des signes de toxicité générale.

## **AUTRES ÉTUDES TOXICOLOGIQUES**

### **Indice d'irritation oculaire d'une solution de dihydroergotamine pour vaporisation nasale chez le lapin**

L'indice d'irritation oculaire établi à l'aide d'une solution aqueuse de dihydroergotamine pour vaporisation nasale est chiffré à 4,17 le premier jour. Les lésions oculaires observées ont régressées rapidement à partir du deuxième jour (indice = 0), et aucune anomalie oculaire n'a été relevée pendant le reste de l'étude. Comme le montrent ces résultats, l'effet irritant de la dihydroergotamine pour vaporisation nasale est faible.

## TÉRATOLOGIE ET REPRODUCTION

Après avoir administré de la dihydroergotamine, par les voies orale ou nasale, à des rates, à des lapines et à des guenons gravides, on a constaté qu'aux doses étudiées, les embryons et les fœtus ne semblaient pas plus sensibles à la substance que la mère; par ailleurs, aucun effet tératogène n'a été noté. Aucune malformation fœtale imputable au composé n'a été observée. Une toxicité minimale s'est manifestée chez la rate et la lapine aux doses de 1,2 et 3,6 mg/jour, respectivement. Le squelette du fœtus a accusé un léger retard de développement chez le rat, à la dose de 1,44 mg/jour, et chez le lapin, à la dose de 3,6 mg/jour, retard ayant été associé à des manifestations de toxicité chez la mère.

## MUTAGÉNICITÉ

La dihydroergotamine n'a manifesté aucune propriété mutagène lors des quatre épreuves réalisées *in vitro* (test Ames, conduit au moyen de *Salmonella typhimurium*, test de l'HGPRT sur des cellules V79 de hamster chinois, production d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes cultivés de sang humain périphérique et épreuve de la synthèse réparatrice de l'ADN sur des cultures primaires de hépatocytes de rats). Lors d'une cinquième épreuve, à savoir un test d'aberrations chromosomiques mené à l'aide des

cellules V79 de hamster chinois, on a noté une augmentation, légère mais statistiquement significative, du nombre de cellules présentant une aberration, mais à une occasion seulement et uniquement à la dose la plus forte. Cette constatation n'a cependant pas été considérée comme pertinente sur le plan toxicologique.

Lors des études conduites *in vivo* sur la capacité mutagène de la substance (épreuve du micronoyau réalisée chez des souris CD-1 adultes, épreuve du micronoyau menée, par voie orale, sur de la moelle osseuse de souris et épreuve du micronoyau ainsi qu'une analyse chromosomique chez des hamsters chinois adultes), la dihydroergotamine n'a montré aucune propriété mutagène.

## BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Acezat-Mispelter, F., *et al. Evaluation of Nasal Tolerability of Dihydroergotamine Via the Nasal Route*. *Cephalalgia* 1987; 7:suppl. 6:422-423.
2. Aellig, W.H., *et al. Venoconstrictor Effects of Dihydroergotamine After Intranasal and Intramuscular Administration*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 30:581-584.
3. Azria, M. *et al. Interaction of Triacetyloleandomycine and Ergotamine or Dihydroergotamine: A First Approach*. *J. Pharmacol. (Paris)* 1979; 10(4):431-438.
4. Bès, A., *et al. Effects of Dihydroergotamine Spray on Cerebral Blood Flow in Migraine Patients*. *Cephalalgia* 1985; 5, suppl. 3:202-203.
5. Blank, N.K. *et al. Paradoxical Response to Propranolol in Migraine*. *Lancet* 1973; 2:1336.
6. *Book Reviews, Drug Interaction - Propranolol and Cafergot*. *New England Journal of Medicine* 1973; 288, n° 17:916-917.

7. Boucharlat *et al.* *Ergotism in a Psychiatric Environment Due to Combined D.H.E. and Erythromycin Propionate: Case Report.* *Ann. Med. Psychol.* 1980; 138(3):292-296.
8. Bousser, M.-G., *et al.* *Efficacy of Dihydroergotamine Nasal Spray in the Acute Treatment of Migraine Attacks.* *Cephalalgia* 1985; 5, suppl. 3:554-555.
9. Briggs GG, Freeman RK and Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD; 1998: 389-393.
10. Buzzi, M.G., Moskowitz, M.A. *Evidence for 5-HT<sub>1B/1D</sub> Receptors Mediating the Antimigraine Effect of Sumatriptan and Dihydroergotamine.* *Cephalalgia* 1991; 11:165-8.
11. Correspondance; *Precipitation of Acute Ergotism by Triacetyloleandomycin.* *New Zealand Medical Journal* 1969, p. 42.
12. Deliganis, A.V., Peroutka, S.J., *5-Hydroxytryptamine 1D Receptor Agonism Predicts Antimigraine Efficacy.* *Headache* 1991, 31:228-231.

13. DiSerio, F. *et al.* U.S.A. *Trials of Dihydroergotamine Nasal Spray in the Acute Treatment of Migraine Headache.* Cephalalgia 1989; 9, suppl. 10:344-345.
14. Dresser GK, Spence JD, and Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clinical Pharmacokinetics 38: 41-57.
15. Dubray, C. *Étude, chez le sujet volontaire sain, de l'action veinotonique de la dihydroergotamine administrée par voie nasale.* J. Pharmacol. 1986; 17:468.
16. Esperanca, P., *et al.* *A Double Blind Trial With Dihydroergotamine Spray in Migraine Crisis.* Cephalalgia 1985; 5, suppl. 3:140-141.
17. Gallagher, R.M., DiSerio, F. *et The Multi-Center Investigators.* *Dihydroergotamine Nasal Spray in the Acute Treatment of Migraine Headache.* Clinical Pharmacology and Therapeutics 1993; 53:225.
18. Glusa, E., Markwardt, F. *Studies on 5-Hydroxytryptamine Receptors Isolated Human Femoral Veins and Arteries and the Influence of Dihydroergotamine.* Pharmacology 1984; 29:336-342.

19. Goadsby, P.J., Gundlach, A.L. *Localization of <sup>3</sup>H-Dihydroergotamine-binding Sites in the Cat Central Nervous System: Relevance to Migraine*. Ann. Neurol. 1991; 29:91-94.
20. Hirt, D. *et al. A Comparison of DHE Nasal Spray and Cafergot in Acute Migraine*. Cephalalgia; 9, suppl. 10:410-411.
21. Hoyer, D., Schoeffter, P., Waeber, C., Palacios, J.M. *Serotonin 5-HT<sub>1D</sub> Receptors*. Ann. N.Y. Acad. Sci., vol. 600, p. 168-182.
22. Hoyer, D., Schoeffter, P. *Interaction of Dihydroergotamine (DHE), Ergotamine, and GR 43175 (Sumatriptan) With 5-HT<sub>D</sub> Receptors*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991; 343 (suppl.):R101, résumé n° 401.
23. Hoyer, D., Schoeffter, Gray, J.A. *A Comparison of the Interactions of Dihydroergotamine, Ergotamine and GR 43175 With 5-HT<sub>1</sub> Receptor Subtypes*. Cephalalgia 1989; 9, suppl. 10:340-341.
24. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. *Guidelines for Controlled Trials of Drugs in Migraine*. Première édition. Cephalalgia 1991; 11:1-12.

25. Knowles, J.A. *Excretion of drugs in milk - a review*. Pediatric Pharmacology and Therapeutics, p. 1068-1082.
26. Krause, K.H., *et al. Dihydroergotamine Nasal Spray in the Treatment of Migraine Attacks*. Cephalalgia 1985; 5, suppl. 3:138-139.
27. Malaty L.I., Kuper J.J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. Drug Safety 1999; 20: 147-169.
28. Massiou, H. *Dihydroergotamine nasal spray in prevention and treatment of migraine attacks: two controlled trials versus placebo*. Cephalalgia 1987; 7, suppl. 6:440-441.
29. Massiou, H. *et al. Étude clinique d'un antimigraineux, le Diergo-Spray, Efficacité et tolérance chez 3 396 patients*. Gaz. Méd. 1989; 96, n° 5:56-59.
30. McCarthy, B.G., Peroutka, B.S., Peroutka, S.J. *Comparative Neuropharmacology of Dihydroergotamine and Sumatriptan (GR 43175)*. Headache 1989; 29:420-422.

31. Milon, D., Saiag, B., Allain, H., Van Den Driessche, D. *Antagonist Activity of Dihydroergotamine on  $\alpha$ -Adrenergic, Serotonergic, and Purinergic Receptors from Canine Saphenous Vein.* Fundam. Clin. Pharmacol. 1987; 1:389.
32. Muller, H., Glusa, E., Markwardt, F. *Dual Effect of Dihydroergotamine at Vascular 5-Hydroxytryptamine Receptors in Pithed Rats.* Pharmacology 1988; 37:248-253.
33. Muller-Schweinitzer, E. *Alpha-Adrenoceptors, 5-Hydroxytryptamine Receptors and the Action of Dihydroergotamine in Human Venous Preparations Obtained During Saphenectomy Procedures for Varicose Veins.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1984; 327:299-303.
34. Muller-Schweinitzer, E., Rosenthaler, J. *Dihydroergotamine: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Mechanism of Venoconstrictor Action in Beagle Dogs.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 9:686-693.
35. Muller-Schweinitzer, E. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Dihydroergotamine (DHE) in Conscious Beagle Dogs.* Folia Haemat. (Lpz.) 1988; 115, n<sup>o</sup> 1-2:162-165.
36. Neveux, E. *et al. Acute Ergotism Due to Combined Erythromycin Propionate and Dihydroergotamine.* Nouv. Presse Méd. 1981; 19(34):2830.

37. Pea F., Furlanut M.. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit - Focus on drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40: 833-868.
38. Peroutka, S.J. *Developments in 5-Hydroxytryptamine Receptor Pharmacology in Migraine*. *Headache* 1990; 8, n° 4:829-39.
39. Peroutka, S.J., Havlik, S. Oksenberg, D. *Anti-Migraine Drug Interactions with Cloned Human 5-Hydroxytryptamine 1 Receptor Subtypes*. *Headache*, 1993; 33: 347-350.
40. Peyronneau M.A., Delaforge M., Riviere R., Renaud J.P., Mansuy D. High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine. *Eur J Biochem*. 1994; 223 (3): 947-56.
41. Rohr, J. *et al. Dihydroergotamine Nasal Spray for the Treatment of Migraine Attacks: A Comparative Double-Blind Crossover Study with Placebo*. *Cephalalgia* 1985; 5, suppl. 3:142-143.

42. Roquebert, J., Grenié, B.  *$\alpha_2$ -Adrenergic Agonist and  $\alpha_1$ -Adrenergic Activity of Ergotamine and Dihydroergotamine in Rats*. Arch. Int. Pharmacodyn. 1986; 284:30-37.
43. Souchet, T. *et al. Dihydroergotamine Spray Nasal et Propranolol: recherche d'une interaction hémodynamique?* Thérapie 1988; 43:520.
44. Tadipatri, S., Van Heuven-Nolsen, D., Saxena, P.R. *Comparative Study of the Effects of Some Antimigraine Drugs on the Isolated Blood Vessels of the Rabbit*. Europ. J. Pharmacol. 1990; 183:2116-2117.
45. Tfelt-Hansen, P., *et al. Efficacy and safety of dihydroergotamine as a nasal spray for common migraine*. Résumé du 6th Int. Migraine Symposium, tenu à Londres, en octobre 1986, p. 60.
46. The Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Dihydroergotamine Nasal Spray as Monotherapy in the Treatment of Acute Migraine*. Headache 1995; 35:177-184.
47. Tulunay, F.C. *et al. Dihydroergotamine nasal spray during migraine attacks - A double-blind crossover study with placebo*. Cephalalgia 1987; 7:131-133.

48. Venkatakrisnan K., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism - Clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 2000; 38: 111-180.
  
49. Wurm, M. *et al. Comparative Trial of the Peripheral Vascular Effects of Dihydroergotamine Administered Via the Intranasal and Intramuscular Routes.* *Cephalalgia* 1987; 7, suppl. 6:426-427.
  
50. Ziegler, D. *et al. Dihydroergotamine Nasal Spray for the Acute Treatment of Migraine.* *Neurology* 1994; 44:447-453.