

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

© **BELLERGAL SPACETABS**

Belladone – Ergotamine – Phénobarbital

Anticholinergique – Antispasmodique – Sédatif

Triton Pharma Inc.
Concord, Ontario
L4K 4E6

Date de révision :
15 février 2005

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

©BELLERGERAL SPACETABS

BELLADONE – ERGOTAMINE – PHÉNOBARBITAL ANTICHOLINERGIQUE – ANTISPASMODIQUE – SÉDATIF

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Comportement pharmacocinétique - Interactions

Des interactions pharmacocinétiques (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 (ex. : troléandomycine, clarithromycine, érythromycine), de même que chez les patients qui ont pris par voie orale de l'ergotamine et des inhibiteurs de la protéase (ex. : ritonavir), présumément en raison de l'inhibition du métabolisme de l'ergotamine par les isoenzymes 3A du cytochrome P₄₅₀ (*voir la section*

CONTRE-INDICATIONS). On a également constaté que l'ergotamine entraîne l'inhibition des réactions catalysées des isoenzymes 3A du cytochrome P₄₅₀. Aucun autre type d'interaction pharmacocinétique touchant les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ n'a été observée.

INDICATIONS

Symptômes fonctionnels tel que bouffés de chaleur, transpiration, palpitations, étourdissements, agitation, appréhension, fatigue, insomnie, céphalées, par exemple chez les patientes souffrant d'anxiété et de tension associées à la ménopause.

Les femmes ménopausées prenant Bellergeral et présentant des signes de vaginite atrophique ou d'ostéoporose doivent, s'il y a lieu, recevoir un traitement approprié.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration concomitante d'ergotamine et de puissants inhibiteurs des isoenzymes 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (ritonavir, nelfinavir, indinavir, érythromycine, clarithromycine et troléandomycine) a été associée à de l'ergotisme (intoxication aiguë par l'ergot), caractérisé par des spasmes vasculaires et l'ischémie des extrémités, dont certains cas se sont soldés par une amputation. De rares cas d'ischémie cérébrale ont été signalés chez des patients recevant un inhibiteur de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH en concomitance avec de l'ergotamine, dont au moins 1 a causé la mort du patient. En raison du risque élevé d'ergotisme et d'autres effets indésirables angiospastiques graves, l'emploi de l'ergotamine est contre-indiqué en association avec ces médicaments et tout autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (ex. : kétoconazole, itraconazole) (*voir les sections **MISES EN GARDE** - Inhibiteurs du CYP 3A4 et **PRÉCAUTIONS** - Interactions médicamenteuses*).

Le traitement concomitant par des agents vasoconstricteurs (y compris les alcaloïdes de l'ergot, le sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁) est également contre-indiqué (*voir la section **PRÉCAUTIONS** - Interactions médicamenteuses*).

Glaucome à angle étroit, infection, choc, vasculopathie oblitérante, hypertension mal contrôlée, acrosyndrome, coronaropathie, artérite temporale, migraine hémiplégique ou basilaire, allaitement, troubles graves de la fonction rénale ou hépatique, porphyrie, malnutrition, hypertrophie de la prostate, hypersensibilité connue aux alcaloïdes de l'ergot, à la caféine ou à l'un des ingrédients du produit.

BELLERGAL Spacetabs est contre-indiqué durant la grossesse, puisque l'ergotamine a des effets ocytotiques et vasoconstricteurs sur le placenta et le cordon ombilical.

L'ergotamine est excrétée dans le lait maternel et peut causer des vomissements, de la diarrhée, un pouls faible et une tension artérielle instable chez le nourrisson. Par conséquent, BELLERGAL Spacetabs est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE

MISE EN GARDE

Une ischémie périphérique grave ou menaçant le pronostic vital a été associée à l'administration concomitante d'ergotamine et des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP 3A4), y compris les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. L'inhibition du CYP 3A4 entraîne l'élévation des concentrations sériques d'ergotamine, ce qui accroît le risque d'angiospasmie pouvant causer une ischémie cérébrale ou périphérique. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué. (Voir également la section **CONTRE-INDICATIONS**).

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

L'administration concomitante d'ergotamine et d'un puissant inhibiteur du CYP 3A4, tel qu'un inhibiteur de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH, un antifongique azolé, ou un antibiotique macrolide a été associée à des effets indésirables graves. Par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être administrés en concomitance avec l'ergotamine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Bien que ces réactions n'aient pas été signalées avec des inhibiteurs du CYP 3A4 moins puissants, leur emploi simultané avec l'ergotamine comporte un risque de toxicité grave, y compris la survenue d'angiospasmies. Parmi les inhibiteurs du CYP 3A4 moins puissants, citons les substances suivantes : saquinavir, néfazodone, fluconazole, fluoxétine, jus de pamplemousse, fluvoxamine, zileuton, métronidazole et clotrimazole. Étant donné que cette liste n'est pas complète, le médecin doit tenir compte des effets de tout autre agent sur le CYP 3A4 avant de le prescrire en concomitance avec l'ergotamine.

Complications fibreuses :

On a signalé quelques cas de fibrose rétropéritonéale ou pleuropulmonaire chez des patients traités par l'ergotamine durant une longue période ou l'utilisant de manière abusive. De rares cas d'épaississement fibreux touchant les valves aortique, mitrale, tricuspide ou pulmonaire ont été associés à l'emploi prolongé et continu de produits contenant de l'ergotamine.

PRÉCAUTIONS

La prudence est de rigueur chez les patients présentant une obstruction du pylore ou souffrant d'angine de poitrine. La sécheresse excessive de la bouche et les troubles visuels sont des signes de surdosage ou d'hypersensibilité aux alcaloïdes de la belladone. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire. Si le médecin envisage l'administration de fortes doses ou un traitement au long cours, il doit demeurer à l'affût d'éventuelles complications vasculaires périphériques chez les patients hypersensibles à l'ergot de seigle. Il est impératif d'informer sans tarder le médecin de la survenue de tout symptôme de fourmillements dans les doigts ou les orteils, auquel cas on doit immédiatement interrompre l'administration du médicament. En raison du barbiturique qu'il renferme, BELLERGAL peut entraîner de l'accoutumance.

On doit informer les patients traités par BELLERGAL Spacetabs des doses maximales permises et des premiers symptômes de surdosage : paresthésie (ex. : engourdissements, fourmillements) des doigts et des orteils, nausées et vomissements n'étant pas associés à la migraine et symptômes d'ischémie myocardique (ex. : douleur précordiale).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, particulièrement ceux qui souffrent d'une affection cholestatique, doivent faire faire l'objet d'un suivi adéquat.

L'abus de médicaments contenant de l'ergotamine peut entraîner, au fil des ans, des altérations des structures fibreuses, particulièrement de la plèvre et du rétropéritoine. De rares cas d'altérations fibreuses des valves cardiaques ont été signalés (*voir la section MISES EN GARDE*).

À l'instar de tout médicament, BELLERGAL Spacetabs doit être gardé hors de la portée des enfants.

RISQUE D'ACCIDENTS

Les préparations renfermant des barbituriques peuvent affecter les capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, telles que la conduite automobile ou l'utilisation de certaines machines.

INTERACTIONS

L'alcool et les autres dépresseurs du SNC pris en concomitance avec ce médicament peuvent entraîner un effet additif. Il importe d'en avertir les patients.

L'emploi prolongé de barbituriques provoque une induction enzymatique qui accélère le métabolisme de certains médicaments, notamment les anticoagulants et les contraceptifs administrés par voie orale, et en diminue ainsi l'efficacité.

Consulter également la monographie du phénobarbital.

On doit éviter d'employer BELLERGAL Spacetabs en concomitance avec des inhibiteurs du CYP 3A, tels que les antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine, érythromycine, clarithromycine), d'inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (ex. : ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine), ou d'antifongiques azolés (ex. : kétoconazole, itraconazole, voriconazole) (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***), étant donné le risque d'exposition accrue à l'ergotamine et d'intoxication par l'ergot (angiospasme et ischémie des extrémités et d'autres tissus). On a également constaté que les alcaloïdes de l'ergot exercent un effet inhibiteur sur le CYP 3A. Aucune interaction pharmacocinétique liée à d'autres isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ n'a été signalée.

L'administration concomitante d'agents vasoconstricteurs, y compris des préparations contenant des alcaloïdes de l'ergot, du sumatriptan ou d'un autre agoniste des récepteurs 5HT₁, et de nicotine (ex. : utilisation excessive de tabac) doit être évitée, en raison du risque de vasoconstriction accrue (*voir **CONTRE-INDICATIONS***).

EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles visuels, une sécheresse de la bouche, des bouffées de chaleur et de la somnolence peuvent survenir. Le phénobarbital peut causer des troubles du comportement et une altération cognitive chez l'enfant.

Il existe un risque de paresthésie (engourdissements, fourmillements), de douleur et de faiblesse des extrémités ou de vasoconstriction périphérique. Au fil des ans, l'abus de

médicaments contenant de l'ergotamine peut causer des altérations des structures fibreuses, particulièrement de la plèvre et du rétropéritoine. De rares cas d'altérations fibreuses des valves cardiaques ont également été signalés.

Compte tenu de ses propriétés vasoconstrictrices, l'ergotamine peut entraîner une douleur précordiale, une ischémie myocardique ou, dans de rares cas, un infarctus, et ce, même chez des patients ne présentant aucun antécédent de coronaropathie connu.

SURDOSAGE

Symptômes :

- 1) Nausées, vomissements et gêne abdominale, habituellement après un surdosage aigu d'ergotamine (les effets de la belladone peuvent cependant masquer ces symptômes).
- 2) Engourdissements, fourmillements, douleurs et cyanose des extrémités, accompagnés d'une diminution ou d'une absence des pouls périphériques.
- 3) Somnolence, confusion, incoordination et coma (les convulsions caractéristiques d'un grave empoisonnement par l'ergotamine et la belladone peuvent être masquées par l'activité dépressive du barbiturique, si bien qu'elles ne sont pas forcément courantes lors d'une intoxication par Bellergal).
- 4) Dépression respiratoire éventuellement marquée, persistante et d'apparition précoce.
- 5) Hypotension, suivie d'un état ressemblant à un état de choc dans les cas graves.
- 6) Complications respiratoires et insuffisance rénale, des séquelles tardives pouvant survenir à la suite d'une grave intoxication par un barbiturique.
- 7) Hypothermie ou hyperthermie

Les dangers d'une intoxication par Bellergal augmentent en présence d'alcool, de phénothiazines, de tranquillisants mineurs et (ou) de narcotiques.

TRAITEMENT

Éliminer le médicament incriminé par lavage gastrique et administration de charbon activé. Traiter les symptômes et surveiller étroitement les appareils cardiovasculaire et respiratoire. En présence d'angiospasme, les vasodilatateurs, tels que le nitroprussiate de sodium, sont indiqués.

Caractéristiques particulières d'un surdosage d'ergotamine : un angiospasme périphérique marqué associé à une froideur et à une diminution ou à une absence de pouls dans les mains et les pieds est fréquemment associé à un grave empoisonnement à l'ergotamine. On doit réchauffer, mais modérément, et protéger les membres ischémiques. Les vasopresseurs doivent être évités.

Les vasodilatateurs, tels que le nitroprussiate de sodium ou la tolazoline, peuvent être utiles.

POSOLOGIE

Spacetabs :

1 Spacetab matin et soir

Maximum hebdomadaire : 16 comprimés

Présentation :

Un comprimé sécable tacheté vert foncé, orange et jaune citron pale, gravé « S » à l'intérieur d'un triangle sur une face et quadrisécable sur l'autre face, contient 0,6 mg de tartrate d'ergotamine USP, 0,2 mg d'alcaloïdes lévogyres de la belladone et 40,0 mg de phénobarbital USP. Contient également de l'amidon de maïs, du lactose et de la tartrazine. Flacons de 100.

RÉFÉRENCES

1. 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
2. Dresser GK, Spence JD, and Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical Pharmacokinetics* 38: 41-57
3. Pea F and Furlanut M. (2001). Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit - Focus on drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics* 40: 833-868
4. Malaty LI and Kuper JJ. (1999). Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Safety* 20: 147-169
5. Peyronneau MA, Delaforge M, Riviere R, Renaud JP, Mansuy D. (1994) High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine. *Eur J Biochem.* Aug 1; 223 (3): 947-56
6. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, and Greenblatt DJ. (2000). Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism - Clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 38: 111-180