

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr Mylan-Zolmitriptan**  
**Comprimés de zolmitriptan**  
**2,5 mg**

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

**ANTIMIGRAINEUX**

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke ON  
M9Z 2S6

Date de préparation : Le 17 mai 2013

N° de contrôle : 162242

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	20
SURDOSAGE.....	21
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	35
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>36</b>

**Pr Mylan-Zolmitriptan**  
**Comprimés de zolmitriptan**  
**2,5 mg**

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Produit</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants *</b>
Mylan-Zolmitriptan	orale	comprimé / 2,5 mg	lactose anhydre

\*Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes**

Mylan-Zolmitriptan est indiqué dans le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura.

Mylan-Zolmitriptan n'est pas indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine, ni dans la prise en charge de la migraine hémiplésique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir CONTRE-INDICATIONS). On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du médicament dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton dont souffrent les personnes âgées, principalement les hommes.

**Enfants (< 12 ans)**

On n'a pas étudié l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les enfants de moins de 12 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les enfants de ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

**Adolescents (de 12 à 17 ans)**

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

**Personnes âgées (> 65 ans)**

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les patients de plus de 65 ans.

Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

## CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Zolmitriptan est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **chez les patients qui présentent des antécédents, des symptômes ou des signes de syndromes ischémique cardiaque, vasculaire cérébral ou vasculaire périphérique, de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (particulièrement de tachycardie). De plus, les patients souffrant d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. d'athérosclérose, de cardiopathie congénitale) ne doivent pas prendre de zolmitriptan. Les syndromes d'ischémie cardiaque comprennent, entre autres, tous les types d'angine de poitrine (p. ex. l'angine stable d'effort et les formes angiospastiques d'angine comme l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique silencieuse. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent entre autres tous les types d'accident vasculaire cérébral (AVC) ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les syndromes vasculaires périphériques comprennent, entre autres, l'infarctus mésentérique et le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires);**
- **chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave, étant donné que le zolmitriptan peut provoquer une augmentation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques).**
- **dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**
- **chez les patients présentant une migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique;**
- **administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO ou l'utilisation du zolmitriptan dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la MAO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**
- **chez les patients montrant une hypersensibilité au zolmitriptan ou à tout autre composant de ce médicament (Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients).**

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Mylan-Zolmitriptan ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.**

**Lactose :** Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés Mylan-Zolmitriptan. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne devraient pas prendre les comprimés Mylan-Zolmitriptan.

**Effet psychomoteur :** Même si le zolmitriptan n'a pas entravé le fonctionnement psychomoteur chez des volontaires sains, certains patients participant à des essais cliniques ont présenté de la sédation après la prise de zolmitriptan. On doit donc conseiller aux patients d'éviter de conduire une voiture ou de manœuvrer des machines dangereuses tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains que Mylan-Zolmitriptan ne provoque pas d'effets nuisibles chez eux.

**Céphalée par surconsommation de médicaments :** La surconsommation d'antimigraineux a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalée par surconsommation de médicaments) chez des patients prédisposés. L'arrêt du traitement pourrait être nécessaire.

### Troubles cardiovasculaires

**Risque d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde et d'autres manifestations cardiaques indésirables.**

**Le zolmitriptan a été associé à des douleurs thoraciques et/ou cervicales transitoires et à de l'oppression thoracique qui peuvent ressembler à de l'angine de poitrine. Après l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, on a établi que ces symptômes, dans de rares cas, étaient le résultat probable de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde. Des cas rares d'arythmies ou de manifestations coronariennes sérieuses ont été signalés après l'utilisation de zolmitriptan. On a rapporté de très rares cas d'angine de poitrine.**

**Mylan-Zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir CONTRE-INDICATIONS). On recommande fortement de ne pas administrer Zolmitriptan aux patients qu'on croit souffrir de coronaropathie non diagnostiquée en raison des facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux prononcés de coronaropathie, ménopause naturelle ou chirurgicale ou encore être un homme de plus de 40 ans), à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse des données cliniques satisfaisantes indiquant que le patient est raisonnablement exempt de coronaropathie et d'ischémie myocardique ou d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes. La sensibilité des examens diagnostiques cardiaques visant à déceler la présence de maladies cardiovasculaires ou la prédisposition aux spasmes coronariens est inconnue. Si, durant l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou les examens électrocardiographiques révèlent des indices ou des**

**signes évidents de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer Mylan-Zolmitriptan (voir CONTRE-INDICATIONS).**

**Toutefois, ces évaluations ne permettront pas de dépister tous les patients atteints de cardiopathie; dans de très rares cas, des événements cardiaques sérieux comme un infarctus du myocarde ou une ischémie coronarienne se sont produits chez des patients sans signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.**

**Chez les patients qui présentent des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie, mais dont l'évaluation cardiovasculaire est satisfaisante, la première dose de Mylan-Zolmitriptan devrait être administrée dans le cabinet du médecin ou par du personnel médical dans un établissement pourvu de l'équipement de secours approprié. Comme l'ischémie cardiaque peut ne pas s'accompagner de symptômes cliniques, on devrait soumettre les patients qui présentent des facteurs de risque à un électrocardiogramme (ECG) durant la période suivant immédiatement la première administration de Mylan-Zolmitriptan. Toutefois, l'absence d'effet cardiovasculaire causé par le médicament après l'administration de la dose initiale ne signifie pas que des effets de ce type ne se produiront pas après l'administration subséquente du médicament.**

**Les patients faisant un usage intermittent mais à long terme de Mylan-Zolmitriptan, qui présentaient ou qui présentent maintenant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie (voir ci-dessus), devraient être soumis à des évaluations cardiovasculaires à intervalles réguliers pendant la durée du traitement.**

**Si des symptômes ressemblant aux symptômes d'angine de poitrine se manifestent après l'utilisation de Mylan-Zolmitriptan, on doit procéder à un ECG pour déterminer s'il y a des changements ischémiques.**

*La méthode systématique décrite ci-dessus vise à réduire la probabilité que des patients souffrant de maladies cardiovasculaires non diagnostiquées soient exposés par mégarde à Mylan-Zolmitriptan.*

**Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, on a rapporté des sensations atypiques dans la région précordiale suite à l'administration du zolmitriptan. Si l'on croit que ces symptômes indiquent une cardiopathie ischémique, on doit cesser l'administration du zolmitriptan et effectuer les examens appropriés.**

On a signalé des malaises à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (y compris des douleurs, de la pression, de la lourdeur et de l'oppression) après la prise de zolmitriptan. Puisque les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent causer des spasmes coronariens, on doit examiner les patients qui présentent des signes ou des symptômes laissant supposer une angine de poitrine après la prise de Mylan-Zolmitriptan, afin de déterminer s'ils souffrent de coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angor de Prinzmetal avant de leur administrer d'autres doses, et surveiller étroitement leur état par le biais de l'ECG si on reprend l'administration du médicament et si des symptômes semblables réapparaissent. De même, on doit examiner les patients qui souffrent d'autres symptômes ou de signes laissant entrevoir la possibilité d'une diminution du débit sanguin artériel, comme l'infarctus mésentérique ou le

syndrome de Raynaud, après l'administration de Mylan-Zolmitriptan, afin de déterminer s'ils souffrent d'athérosclérose ou s'ils présentent une prédisposition aux angiospasmes (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Comme les autres triptans, le zolmitriptan peut causer des spasmes coronariens. On a signalé des réactions cardiaques indésirables sérieuses, y compris des infarctus aigus du myocarde, des troubles du rythme cardiaque mettant en danger la vie du patient et des décès dans les heures suivant l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Compte tenu de l'utilisation répandue des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chez les patients souffrant de migraine, la fréquence de ces réactions est extrêmement faible.

On ne doit pas prescrire Mylan-Zolmitriptan aux patients qui présentent des symptômes du syndrome de Wolff-Parkinson-White ou des arythmies associées à d'autres troubles cardiaques liés à des voies de conduction accessoires.

### ***Expérience avant la mise en marché du zolmitriptan***

Plus de 2500 patients souffrant de migraine ont participé à des essais cliniques contrôlés avant la mise en marché des comprimés ordinaires de zolmitriptan, et aucune réaction cardiaque sérieuse ni aucun décès n'ont été signalés.

### ***Expérience après la mise en marché du zolmitriptan***

Des réactions cardiovasculaires sérieuses ont été rapportées en association avec l'utilisation du zolmitriptan. Toutefois, comme la pharmacovigilance n'est pas effectuée dans un cadre contrôlé après la mise en marché d'un produit, il n'est pas possible de déterminer de façon définitive la proportion des cas rapportés réellement attribuables au zolmitriptan ou d'évaluer de façon fiable le rapport de cause à effet dans les cas individuels.

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

Les personnes qui souffrent de migraine peuvent être à risque de subir certains événements vasculaires cérébraux. Les hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des accidents vasculaires cérébraux et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients traités par un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, certains de ces événements ayant entraîné le décès du patient. Dans certains cas, il semble que les événements vasculaires cérébraux se soient produits en premier, l'agoniste ayant été administré selon la fausse hypothèse que les symptômes étaient causés par la migraine, alors que ce n'était pas le cas. Avant de traiter une migraine avec Mylan-Zolmitriptan chez des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres troubles neurologiques potentiellement sérieux. Si un patient ne répond pas à la première dose, il faut prendre le temps de revoir le diagnostic avant d'administrer une seconde dose. Précisons que les patients souffrant de migraine peuvent présenter un risque plus élevé de certains événements vasculaires cérébraux (p. ex. un AVC, une hémorragie ou un AIT).

### **Études pharmacologiques cardiovasculaires spéciales avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>**

L'administration de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> par voie sous-cutanée à des

sujets (n = 10) soupçonnés de souffrir de coronaropathie et soumis à une angiographie a entraîné une augmentation de 8 % de la pression artérielle aortique, un accroissement de 18 % de la pression de l'artère pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire générale. En outre, quatre sujets ont signalé des douleurs ou de l'oppression thoraciques légères. Trois sujets ont subi une augmentation significative, sur le plan clinique, de la tension artérielle (deux d'entre eux ont également ressenti des malaises ou des douleurs thoraciques) Les résultats de l'angiogramme diagnostique ont révélé que neuf sujets avaient des artères coronaires normales et qu'un sujet souffrait d'une coronaropathie très légère.

Dans le cadre d'une autre étude portant sur ce même médicament, des patients migraineux (n = 35) n'étant atteints d'aucune maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion myocardique à l'aide de la tomographie par émission de positons tout en recevant une dose sous-cutanée de 1,5 mg de médicament à un moment où ils ne souffraient pas de migraine. On a observé une diminution de la réserve de vasodilatation coronarienne (~10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~20 %) et une diminution du débit sanguin myocardique hyperémié (~10 %) La pertinence de ces résultats en regard de l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> n'est pas connue.

Aucune étude similaire n'a été effectuée sur le zolmitriptan. Toutefois, étant donné les actions pharmacodynamiques communes aux agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, on doit envisager la possibilité d'effets cardiovasculaires du même type que ceux décrits ci-dessus pour tous les agents de cette classe pharmacologique.

**Autres réactions apparentées aux angiospasmes :** Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent provoquer des réactions angiospastiques autres que des spasmes coronariens. On a rapporté des cas d'ischémie vasculaire périphérique avec des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On a également signalé de très rares cas d'infarctus splénique et de manifestations ischémiques gastro-intestinales, dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique ou la nécrose gastro-intestinale, qui peuvent se manifester par une diarrhée sanglante et des douleurs abdominales.

**Augmentation de la tension artérielle :** On a signalé des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Très rarement, ces hausses de tension artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, de spasmes coronariens, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été rapportés (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients atteints d'hypertension maîtrisée, il faut administrer Mylan-Zolmitriptan avec prudence, étant donné qu'on a observé des élévations transitoires de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique chez une petite proportion de patients.

Au cours des études pharmacodynamiques, on a observé une augmentation de 1 et de 5 mm Hg de la tension artérielle systolique et diastolique respectivement chez des volontaires ayant reçu une dose de 5 mg de zolmitriptan. Dans les essais sur la céphalée, on n'a mesuré les signes vitaux que dans une petite étude, dans un seul centre, auprès de malades hospitalisés, et on n'a remarqué aucun effet sur la tension artérielle. Au cours d'une étude portant sur des



patients souffrant d'une affection hépatique modérée à grave, 7 patients sur 27 ont affiché une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg de zolmitriptan. On a signalé, quoique rarement, des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Mylan-Zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Pharmacodépendance**

Le potentiel d'abus du zolmitriptan n'a pas été évalué durant les essais cliniques.

### **Troubles hépatiques**

On doit agir avec circonspection si on administre Mylan-Zolmitriptan à des patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Le cas échéant, il convient de leur prescrire des doses inférieures à 2,5 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Troubles immunitaires**

Des réactions d'hypersensibilité rares (anaphylaxie, réaction anaphylactoïde) peuvent se produire chez les patients auxquels on administre des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> comme Mylan-Zolmitriptan. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital et même être mortelles. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes. En raison de la possibilité de réactions croisées d'hypersensibilité, Mylan-Zolmitriptan ne doit pas être pris par les patients ayant des antécédents de sensibilité à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir Manifestations indésirables sous PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Troubles neurologiques**

Il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres troubles neurologiques potentiellement sérieux avant de traiter des céphalées chez des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques. On a signalé, dans de rares cas, que des patients avaient reçu des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pour des céphalées graves, et il a été démontré par la suite que ces céphalées étaient le résultat d'une lésion neurologique évolutive. Chez les patients dont le diagnostic de migraine est récent ou chez ceux qui présentent des symptômes atypiques, on devrait réévaluer le diagnostic si aucune réponse n'est observée après la première dose de Mylan-Zolmitriptan.

**Convulsions :** On doit faire preuve de prudence si on compte administrer Mylan-Zolmitriptan à des patients présentant des antécédents d'épilepsie ou de lésions cérébrales structurales qui abaissent le seuil convulsif.

### **Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine et syndrome sérotoninergique**

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant par Mylan-Zolmitriptan et un ISRS (p. ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou

un IRSN (p.ex. venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose. Au nombre des symptômes du syndrome sérotoninergique figurent des changements de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), l'instabilité neurovégétative (p. ex. tachycardie, tension artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Troubles ophtalmologiques**

**Liaison avec les tissus contenant de la mélanine :** Après avoir administré une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué à des rats pigmentés, la radioactivité dans l'œil après 7 jours, soit au moment de la dernière évaluation, se situait toujours à 75 % des valeurs mesurées après 4 heures. Le résultat laisse supposer que le zolmitriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. En raison de l'accumulation possible dans les tissus riches en mélanine après un certain temps, le zolmitriptan pourrait entraîner des réactions toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée. Toutefois, dans les études de toxicologie, on n'a remarqué aucun effet lié au zolmitriptan sur la rétine. On n'a effectué aucun contrôle systématique de la fonction ophtalmologique dans des essais cliniques et on n'a formulé aucune recommandation particulière visant le contrôle ophtalmologique. Cependant, les prescripteurs devraient tenir compte de la possibilité d'effets ophtalmologiques à long terme.

### **Toxicologie préclinique**

**Pouvoir cancérogène :** On a réalisé des études sur le pouvoir cancérogène du médicament par gavage oral de rats et de souris, en administrant des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Chez la souris, l'exposition totale à la dose la plus élevée était environ 800 fois supérieure à celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg chez l'être humain, et on n'a remarqué aucune incidence sur le type ou la fréquence des tumeurs. Chez le rat mâle, à ces doses, l'exposition totale était environ 3000 fois supérieure à celle observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg, et on a constaté une augmentation de la fréquence de l'hyperplasie du follicule thyroïdien et des adénomes bénins. On a démontré que cette situation était imputable à une augmentation de la clairance de la thyroxine causée par le zolmitriptan administré à ces doses, qui entraînait une stimulation chronique de la thyroïde. On n'a remarqué aucun effet sur les types et l'apparition de tumeurs à la dose de 100 mg/kg/jour qui produisait une exposition environ 800 fois plus élevée.

**Pouvoir mutagène :** Dans le cadre d'un test d'Ames, le zolmitriptan a présenté un pouvoir mutagène pour 2 des 5 souches de *Salmonella typhimurium* testées avec, mais non sans, activation métabolique. Ce pouvoir mutagène ne s'est pas manifesté lors d'un essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères (CHO/HGPRT). Dans des analyses *in vitro* de lymphocytes humains, on a remarqué une clastogénicité avec ou sans activation métabolique. Le zolmitriptan ne s'est pas montré clastogène dans un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris. Le zolmitriptan n'a pas été génotoxique dans une étude de la synthèse d'ADN non programmée.

## **Cas particuliers**

**Grossesse :** Les études de reproduction chez les rats mâles et femelles, à des doses limitées par la toxicité, n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ou la reproduction.

On a réalisé des études de reproduction en administrant des doses limitées par la toxicité maternelle à des rates et à des lapines durant la période d'organogenèse. Chez les rates ayant reçu une dose orale par gavage de 1200 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition totale de 3000 à 5000 fois supérieure à celle qui est observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg, on a constaté une légère augmentation de la résorption précoce du fœtus, mais aucun effet sur les malformations fœtales. À la dose de 400 mg/kg/jour chez les rates, qui représente une exposition environ 1100 fois plus élevée, on n'a remarqué aucun effet sur le fœtus. La dose maximale administrée aux lapines était de 30 mg/kg/jour et représentait une exposition de 30 à 40 fois supérieure à celle qui est observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg; on n'a par ailleurs remarqué aucune incidence sur le fœtus.

L'innocuité du zolmitriptan n'a pas été déterminée pendant la grossesse chez la femme. Par conséquent, on ne doit administrer Mylan-Zolmitriptan aux femmes enceintes que si les avantages potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus.

**Allaitement :** On ne sait pas si le zolmitriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration de Mylan-Zolmitriptan à des femmes qui allaitent. On a enregistré chez des rates en lactation auxquelles on avait administré du zolmitriptan des concentrations dans le lait maternel équivalentes aux concentrations plasmatiques après 1 heure et quatre fois plus élevées après 4 heures.

**Enfants (< 12 ans) :** On n'a pas étudié l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les enfants de moins de 12 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les enfants de ce groupe d'âge.

**Adolescents (12 à 17 ans) :** L'exposition générale à la molécule mère ne diffère pas considérablement chez les adolescents et chez les adultes. Toutefois, l'exposition au métabolite actif est supérieure chez les adolescents (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de Mylan-Zolmitriptan chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les adolescents.

Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo menée auprès de 696 adolescents migraineux (âgés de 12 à 17 ans), l'efficacité des comprimés de zolmitriptan (2,5, 5 et 10 mg) n'a pas été établie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Cas particuliers).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les patients de plus de 65 ans. Le risque de réactions indésirables au médicament est probablement plus élevé chez les patients âgés, car ceux-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, de présenter un risque plus élevé de coronaropathie et

de connaître des augmentations plus marquées de la tension artérielle. Les essais cliniques ne comptaient pas de patients de plus de 65 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes âgées.

### **Conditions spéciales :**

Mylan-Zolmitriptan doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des affections qui peuvent modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination des médicaments, comme une altération de la fonction hépatique (voir Insuffisance hépatique sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

On n'a pas déterminé si le zolmitriptan a un effet quelconque sur les tests de laboratoire pratiqués couramment.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

**Des réactions cardiaques sérieuses, dont certaines ont été mortelles, sont survenues après l'utilisation d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Ces réactions sont extrêmement rares, et la plupart d'entre elles ont été observées chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Parmi les réactions signalées, mentionnons les spasmes coronariens, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).**

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent pas, non plus, être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les fréquences des effets indésirables signalés correspondent aux valeurs suivantes :

Très fréquents ( $\geq 10$  %)

Fréquents ( $\geq 1$  % -  $< 10$  %)

Peu fréquents ( $\geq 0,1$  % -  $< 1$  %)

Rares ( $\geq 0,01$  % -  $< 0,1$  %)

Très rares ( $< 0,01$  %)

### **Expérience provenant d'essais cliniques contrôlés avec le zolmitriptan**

**Effets indésirables caractéristiques des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> : À l'instar des**

autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, le zolmitriptan a provoqué des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses. Ces réactions peuvent se produire dans n'importe quelle partie du corps, notamment la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

Comme pour d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, on a signalé, dans de très rares cas, de l'angine de poitrine et des infarctus du myocarde.

On a rapporté des élévations passagères de la tension artérielle générale chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension. Très rarement, ces hausses de tension artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, de spasmes coronariens, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été rapportés (voir Augmentation de la tension artérielle, sous Troubles cardiovasculaires, sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a rapporté de rares cas d'hypersensibilité dont l'urticaire et l'œdème de Quincke (voir Troubles immunitaires sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **EXPÉRIENCE AVEC LE COMPRIMÉ ZOLMITRIPTAN TRADITIONNEL**

***Innocuité à court terme*** : Au cours d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1673 patients ont reçu au moins une dose de zolmitriptan. Le tableau 1 présente les effets indésirables qui se sont produits dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients migraineux. On y a indiqué les effets qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % dans tous les groupes recevant 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg de zolmitriptan et qui se sont produits à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo. Il convient de souligner que les effets mentionnés sont le fruit de données recueillies dans des conditions ayant fait l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre d'essais cliniques et qu'ils ont été observés chez des patients choisis soigneusement. Dans des situations de pratique réelle ou d'autres essais cliniques, les estimations de fréquence peuvent être différentes, car les conditions d'utilisation, les méthodes de notation et les types de patients traités peuvent également différer.

Plusieurs des effets indésirables semblent liés à la dose, notamment la paresthésie, la sensation de lourdeur ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la mâchoire et la gorge, les étourdissements, la somnolence et possiblement l'asthénie et les nausées.

**Tableau 1 Effets indésirables survenus dans cinq essais contrôlés par placebo pendant le traitement d'une seule crise de migraine et signalés par  $\geq 1$  % des patients traités par Zolmitriptan**

Nombre de patients	Placebo	Zolmitriptan	Zolmitriptan	Zolmitriptan
		1 mg 163	2,5 mg 498	5 mg 1012
Fréquence en %				
<b>Symptômes d'origine cardiaque possible :</b>				
Sensations* au cou, à la gorge, à la mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* à la poitrine, au thorax	1,2	1,8	3,4	3,8
Sensations* aux membres supérieurs	0,5	2,4	4,2	4,1
Palpitations	0,7	0	0,2	2,2
<b>Autres systèmes organiques :</b>				
<u>Système nerveux :</u>				
Étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
Nervosité	0,2	0	1,4	0,7
Somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
Troubles de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
Tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
Vertige	0	0	0	1,5
Hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif :</u>				
Diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
Sécheresse de la bouche	1,7	4,9	3,2	3,2
Dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
Dysphagie	0	0	0	1,8
Nausées	3,7	3,7	9,0	6,2
Vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Divers :</u>				
Asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
Sensations* aux membres (supérieurs et inférieurs)	0,7	0,6	0,4	1,6
Sensations* aux membres (inférieurs)	0,7	1,2	0,4	1,8
Sensations* (endroit non précisé)	5,2	4,9	5,8	9,2
Douleur abdominale	1,7	1,2	0,6	1,3
Réaction aggravée	1,0	1,2	1,0	0,7
Sensations* à la tête, au visage	1,7	6,7	8,6	10,9
Myalgie	0,2	0	0,2	1,3
Myasthénie	0,2	0	0,6	1,9
Dyspnée	0,2	0,6	0,2	1,2
Rhinite	0,2	1,2	1,2	0,9
Transpiration accrue	1,2	0	1,6	2,5
Altération du goût	0,5	2,5	0,6	0,7

\*Ce terme englobe les effets indésirables ressentis sous forme de douleur, de malaise, de pression, de lourdeur, d'oppression, de sensation de chaleur ou de brûlure, de picotements et de paresthésie.

Le zolmitriptan est généralement bien toléré. Pour toutes les doses, la plupart des effets indésirables étaient faibles ou modérés ainsi que transitoires et résolutifs. La fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés ne changeait pas selon le sexe,

le poids ou l'âge des patients, l'utilisation de médicaments prophylactiques ou encore la présence d'aura. On ne disposait pas de données suffisantes pour évaluer l'incidence de la race sur la fréquence des effets indésirables.

***Innocuité à long terme*** : Dans le cadre d'une étude ouverte, à long terme, dans laquelle les patients étaient autorisés à traiter de multiples crises migraineuses durant une période pouvant aller jusqu'à un an, 8 % des patients (167 sur 2058) se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable. Dans cette étude, on pouvait traiter la migraine à l'aide d'une dose unique de 5 mg de zolmitriptan ou d'une dose initiale de 5 mg, suivie d'une deuxième dose de 5 mg au besoin (5 mg + 5 mg). Les effets indésirables les plus fréquents (survenus à une fréquence d'au moins 5 %) observés aux doses de 5 mg et de 5 + 5 mg respectivement sont présentés en ordre décroissant de fréquence : sensations\* au cou ou à la gorge (16 % et 15 %), sensations\* à la tête ou au visage (15 % et 14 %), asthénie (14 % et 14 %), sensations\*- endroit non précisé (12 % et 11 %), sensations\* aux membres (11 % et 11 %), nausées (12 % et 8 %), étourdissements (11 % et 9 %), somnolence (10 % et 10 %), sensations\* à la poitrine ou au thorax (7 % et 7 %), sécheresse de la bouche (4 % et 5 %) et hyperesthésie (5 % et 4 %). En raison de l'absence d'un groupe placebo dans cette étude, le lien de causalité entre le zolmitriptan et ces effets ne peut être déterminé avec certitude (\*voir la note de bas de page du tableau 1). L'innocuité à long terme de la dose de 2,5 mg n'a pas été évaluée dans cette étude.

***Autres réactions*** : Dans les paragraphes qui suivent, on présente la fréquence des réactions indésirables signalées moins couramment. Étant donné que les rapports portent notamment sur des réactions observées dans des études ouvertes et non contrôlées, le lien de causalité entre le zolmitriptan et ces réactions ne peut être déterminé avec certitude. Qui plus est, la variabilité associée à la notation des réactions indésirables, la terminologie employée pour décrire ces réactions, etc. limitent la valeur des estimations quantitatives de fréquence qui sont présentées. La fréquence des réactions est calculée en divisant le nombre de patients qui ont utilisé du zolmitriptan (n = 4027) et qui ont signalé une réaction par le nombre total de patients auxquels on a administré du zolmitriptan. Toutes les réactions signalées sont précisées, sauf celles qui figurent déjà au tableau précédent, celles qui sont trop générales pour être utiles et celles qui ne sont raisonnablement pas associées à l'utilisation du médicament. De plus, les réactions ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentées en ordre décroissant de fréquence.

Sensation atypique : L'hyperesthésie était peu fréquente.

Général : Les réactions allergiques, les frissons, l'œdème facial, la fièvre, les malaises et la photosensibilité étaient peu fréquents.

Appareil cardiovasculaire : Les arythmies, l'hypertension et la syncope étaient peu fréquentes. La bradycardie, les extrasystoles, l'hypotension posturale, l'allongement de l'intervalle Q-T et la thrombophlébite étaient rares. On a rapporté de rares cas de tachycardie, de palpitations et d'élévation passagère de la tension artérielle générale chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Augmentation de la tension artérielle).

Appareil digestif : L'augmentation de l'appétit, l'œdème de la langue, l'œsophagite, la

gastroentérite, les anomalies de la fonction hépatique et la soif étaient peu fréquents. L'anorexie, la constipation, la gastrite, l'hématémèse, la pancréatite, le méléna et l'ulcère étaient rares.

Sang : Les ecchymoses étaient peu fréquentes. La cyanose, la thrombocytopénie, l'éosinophilie et la leucopénie étaient rares.

Métabolique : L'œdème était peu fréquent. L'hyperglycémie et l'augmentation des phosphatases alcalines étaient rares.

Appareil musculo-squelettique : Le mal de dos, les crampes dans les jambes et la ténosynovite étaient peu fréquents. L'arthrite, la tétanie et les secousses musculaires étaient rares.

Système nerveux : L'agitation, l'anxiété, la dépression, la labilité émotionnelle et l'insomnie étaient peu fréquentes. L'akathisie, l'amnésie, l'apathie, l'ataxie, la dystonie, l'euphorie, les hallucinations, l'ischémie cérébrale, l'hyperkinésie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'irritabilité et les céphalées étaient rares.

Appareil respiratoire : La bronchite, les bronchospasmes, l'épistaxis, le hoquet, la laryngite et les bâillements étaient peu fréquents. L'apnée et la modification de la voix étaient rares.

Peau : Le prurit et les éruptions cutanées étaient peu fréquents. L'urticaire et l'œdème de Quincke étaient rares.

Sens : La sécheresse des yeux, les douleurs oculaires, l'hyperacousie, l'otalgie, la parosmie et l'acouphène étaient peu fréquents. La diplopie et le larmoiement étaient rares.

Appareil génito-urinaire : L'hématurie, la cystite, la polyurie, la pollakiurie et la miction impérieuse étaient peu fréquentes. L'avortement spontané et la dysménorrhée étaient rares.

### **Résultats généraux issus des études cliniques**

Dans un regroupement de 51 études ouvertes et contrôlées par placebo, les effets indésirables mentionnés ci-dessus ont été signalés à la fréquence précisée, à l'exception des effets indésirables suivants qui ont été signalés à une fréquence plus élevée. Au total, 17 301 patients souffrant de migraine ont été traités par le zolmitriptan. Les réactions ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentées en ordre décroissant de fréquence.

Troubles cardiaques : La tachycardie était peu courante.

Troubles gastro-intestinaux : Fréquent était la dysphagie

Troubles du système nerveux : Les céphalées étaient courantes.

Troubles vasculaires : Les hausses transitoires de la tension artérielle générale étaient peu courantes.



Des sensations de lourdeur, de serrement, de douleur et de pression dans la gorge, le cou, les membres ou la poitrine sont survenues couramment, à une fréquence semblable à celle notée aux tableaux 1 et 2.

## Cas particuliers

### Adolescents (12 à 17 ans)

Le tableau 2 présente les effets indésirables observés lors d'une étude randomisée et contrôlée par placebo auprès de 696 adolescents migraineux âgés de 12 à 17 ans (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

**Tableau 2 Effets indésirables survenus dans une étude contrôlée par placebo auprès d'adolescents, signalés par  $\geq 1$  % des patients traités par le zolmitriptan**

Appareil/Système et effet indésirable (définitions de COSTART) <sup>a</sup>	Pourcentage de patients			
	Placebo (N=176)	Zolmitriptan		
		2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
<b>Cardiovasculaire</b>				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitation	0	0	1,1	0
<b>Corps entier</b>				
Oppression	1,1	2,9	5,7	11,2
Asthénie	1,1	1,8	1,1	5,1
Douleur	0	1,8	1,7	5,1
Douleur au cou	0	0,6	1,7	3,4
Douleur abdominale	0,6	1,2	0	1,7
Céphalée	0	1,2	2,9	1,1
Malaise	0	0	2,3	0,6
Pression	0	1,8	0,6	0,6
Rigidité	0	0	0,6	2,8
Lourdeur	1,1	0,6	0	1,1
<b>Digestif</b>				
Nausée	1,1	5,8	2,9	7,9
Vomissement	1,1	0,6	1,7	4,5
Sécheresse buccale	0,6	1,8	1,1	1,1
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissement	2,3	4,7	4,6	9,0
Paresthésie	0	1,8	4,6	6,2
Somnolence	1,7	1,2	1,7	2,8
Hypertonie	0	0,6	1,7	1,1
Paresthésie internasale	0	2,3	0,6	0
Tremblement	0	0	0	1,7
Hyperesthésie	0	0	0	1,1
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	0,6	2,9	2,3	1,7
Dyspnée	0,6	0	1,1	0,6
<b>Musculo-squelettique</b>				
Myalgie	0	0	1,1	0,6
<b>Peau et annexes cutanées</b>				

Appareil/Système et effet indésirable (définitions de COSTART) <sup>a</sup>	Pourcentage de patients			
	Placebo (N=176)	Zolmitriptan		
		2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
Sudation	0	0	0	1,7
<b>Sens</b>				
Douleur oculaire	0	0,6	1,1	0,6
Amblyopie	0	0	0	1,1

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

En plus des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sur le zolmitriptan, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités par le zolmitriptan un peu partout dans le monde, après sa mise en marché. Il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer l'incidence réelle de ces manifestations ou le lien de causalité.

Des effets indésirables graves suite à la prise de comprimés par voie orale de zolmitriptan ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Ces effets sont extrêmement rares et la majorité se sont produits chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Ces effets incluaient le spasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les rapports postcommercialisation montrent que la dysphagie a été signalée fréquemment sous le zolmitriptan.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, on a rapporté de rares cas d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes et de manifestations ischémiques intestinales dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique, l'infarctus splénique ou la nécrose intestinale, qui peuvent se présenter sous forme de diarrhée sanglante ou de douleurs abdominales.

L'expérience après la mise en marché d'autres triptans inclut un nombre limité de rapports décrivant la survenue, chez des enfants (moins de 12 ans) et des adolescents (12 à 17 ans), d'effets indésirables graves sur le plan clinique qui s'apparentaient à des effets rapportés comme rares chez les adultes.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

**Dérivés de l'ergot de seigle :** On a signalé que les médicaments contenant de l'ergot de seigle causaient des réactions angiospastiques persistantes. Comme il existe un fondement théorique permettant de croire à l'effet additif des médicaments contenant de l'ergot de seigle ou des médicaments de même type (comme la dihydroergotamine, le méthysergide et le zolmitriptan), la prise de l'un de ces médicaments dans les 24 heures qui suivent la prise de l'autre est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :** L'administration de zolmitriptan avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chez les migraineux n'a pas fait l'objet d'études. Puisque le risque accru de spasmes coronariens est théoriquement possible avec l'administration concomitante d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, la prise de l'un de ces médicaments dans les 24 heures qui suivent la prise de l'autre est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Toutes les études sur les interactions médicamenteuses décrites ci-dessous ont été réalisées chez des volontaires sains auxquels on a administré une seule dose de 10 mg de zolmitriptan et une seule dose de l'autre médicament, sauf indication contraire.

**Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :** Chez un nombre limité de sujets ayant reçu deux fois par jour pendant une semaine 150 mg de moclobémide, un inhibiteur spécifique de la MAO-A, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) du zolmitriptan ont augmenté d'environ 26 % tandis que l'ASC et la C<sub>max</sub> du métabolite N-desméthyl actif ont triplé. L'administration de sélégiline, un inhibiteur sélectif de la MAO-B, à raison de 10 mg par jour pendant une semaine, n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan et du métabolite N-desméthyl actif. La spécificité de la sélégiline diminue avec l'augmentation de la dose et varie d'un patient à l'autre. Par conséquent, l'administration conjointe de zolmitriptan chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Cimétidine et autres inhibiteurs du CYP 1A2 :** Après l'administration de cimétidine, un inhibiteur général du cytochrome P450, la demi-vie et l'ASC du zolmitriptan et de son métabolite actif ont augmenté du double environ. Les patients qui prennent de la cimétidine ne doivent pas prendre plus de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures. D'après le profil général des interactions, on ne peut pas exclure la possibilité d'interaction avec des inhibiteurs spécifiques de l'enzyme CYP 1A2. Par conséquent, la même réduction de la dose est recommandée lors de l'administration concomitante de produits de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (p. ex. ciprofloxacine). Après l'administration de rifampicine, le profil pharmacocinétique du zolmitriptan et de son métabolite actif n'a affiché aucune variation pertinente du point de vue clinique.

**Contraceptifs oraux :** Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques provenant de différentes études a révélé que les concentrations plasmatiques moyennes du zolmitriptan étaient en général supérieures chez les femmes prenant des contraceptifs oraux que chez celles qui n'en prenaient pas. On a remarqué que les moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du zolmitriptan étaient supérieures de 30 % et de 50 % respectivement et que le t<sub>max</sub> était retardé de 30 minutes chez les femmes qui prenaient des contraceptifs oraux. L'effet du zolmitriptan sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été étudié.

**Propranolol :** Le propranolol, administré à une dose de 160 mg/jour pendant 1 semaine, a entraîné une augmentation une fois et demie plus grande de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du zolmitriptan. La C<sub>max</sub> et l'ASC du métabolite N-desméthyl ont été réduites de 30 % et de 15 % respectivement. Aucun effet interactif sur la tension artérielle ou la fréquence du pouls n'a été observé après l'administration de propranolol avec du zolmitriptan.

**Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine :** Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et de triptans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Un prétraitement de quatre semaines par la fluoxétine administrée par voie orale (20 mg/jour) n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique et les effets du zolmitriptan sur la tension artérielle. Les effets du zolmitriptan sur le métabolisme de la fluoxétine n'ont pas été évalués.

**Acétaminophène :** Après l'administration concomitante de doses uniques de 10 mg de zolmitriptan et de 1 g d'acétaminophène, on n'a observé aucun effet important sur la pharmacocinétique du zolmitriptan. Le zolmitriptan a réduit l'ASC et la  $C_{max}$  de l'acétaminophène de 11 % et de 31 % respectivement et a retardé le  $t_{max}$  de l'acétaminophène de 1 heure.

**Métoclopramide :** Le métoclopramide (dose unique de 10 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du zolmitriptan ou de ses métabolites.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

*Mylan-Zolmitriptan n'est recommandé que pour le traitement aigu des crises de migraine. Mylan-Zolmitriptan ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.*

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée de Mylan-Zolmitriptan est de 2,5 mg (voir les formes pharmaceutiques individuelles sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Si la céphalée réapparaît, on peut prendre une deuxième dose après 2 heures. Quelle que soit la forme pharmaceutique, il faut attendre au moins 2 heures avant de prendre une deuxième dose. Il ne faut pas dépasser une dose cumulative totale de 10 mg par période de 24 heures.

Les essais contrôlés n'ont pas établi l'efficacité d'une deuxième dose quand la première s'est avérée inefficace.

L'innocuité du traitement de plus de 3 crises migraineuses par le zolmitriptan pendant une période de un mois n'a pas encore été établie.

**Insuffisance hépatique :** Les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave présentent une diminution de la clairance du zolmitriptan, et on a observé une élévation importante de la tension artérielle chez certains de ces patients. Il est donc recommandé de prescrire une dose faible de médicament (< 2,5 mg) et de surveiller la tension artérielle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).

**Hypertension :** Mylan-Zolmitriptan ne doit pas être utilisé chez les patients atteints

d'hypertension non maîtrisée ou grave. On doit traiter avec précaution les patients atteints d'hypertension faible ou modérée en utilisant la dose efficace la plus faible.

**Cimétidine et autres inhibiteurs du CYP 1A2 :** Les patients qui prennent de la cimétidine et d'autres inhibiteurs du CYP 1A2 ne doivent pas prendre plus de 5 mg de Mylan-Zolmitriptan par période de 24 heures (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

*Adultes :* Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de zolmitriptan s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. On ne peut pas séparer le comprimé Mylan-Zolmitriptan de 2,5 mg en deux dans le but d'obtenir une dose d'environ 1 mg.

Des essais cliniques contrôlés ont révélé que les doses uniques de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg de zolmitriptan en comprimés sont efficaces dans le traitement aigu de la migraine. La seule comparaison directe des doses de 2,5 et de 5 mg a montré que la dose de 5 mg de zolmitriptan apportait peu d'avantages additionnels et entraînait plus d'effets secondaires (voir le tableau 1 sous EFFETS INDÉSIRABLES, ainsi que le tableau 3 sous ÉTUDES CLINIQUES – Partie II).

### **Administration**

On doit avaler le comprimé avec de l'eau.

### **SURDOSAGE**

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

On ne dispose d'aucune expérience de surdosage clinique. Les volontaires qui ont reçu des doses orales uniques de 50 mg de zolmitriptan ont souvent présenté de la sédation.

La demi-vie d'élimination du zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Par conséquent, la surveillance des patients après un surdosage de zolmitriptan doit se poursuivre pendant au moins 15 heures ou tant que les symptômes ou les signes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au zolmitriptan. En cas d'intoxication grave, il est recommandé d'assurer une surveillance étroite du patient dans une unité de soins intensifs, en libérant notamment les voies aériennes, en assurant l'oxygénation et la ventilation adéquates du patient et en veillant à la surveillance et au soutien de l'appareil cardiovasculaire.

On ne connaît pas l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques du zolmitriptan.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action et pharmacodynamique

Le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs hydroxy-5-tryptamine (5-HT<sub>1B/1D</sub>). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Le zolmitriptan montre une affinité peu importante (mesurée par dosage de radioligands) pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>; adrénergiques alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> ou bêta<sub>1</sub>; histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>; muscariniques ainsi que dopaminergiques<sub>1</sub> ou dopaminergiques<sub>2</sub>; son effet pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime. Le métabolite N-desméthyl du zolmitriptan présente également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

On a émis l'hypothèse que les symptômes associés à la migraine découlent de l'activation du système trigémino-vasculaire, qui provoque une vasodilatation crânienne locale et une inflammation neurogène liées à la libération antidromique de neuropeptides sensitifs [peptide intestinal vasoactif, substance P et peptide lié au gène de la calcitonine]. On estime que l'activité du zolmitriptan dans le traitement de la migraine est attribuable à ses effets agonistes sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> des vaisseaux sanguins intracrâniens, y compris les anastomoses artério-veineuses, ainsi que sur les nerfs sensitifs du système trigéminal, qui entraînent une vasoconstriction crânienne et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires.

### Pharmacocinétique

**Absorption et biodisponibilité :** Chez l'être humain, le zolmitriptan, administré par voie orale, est absorbé vite et bien (dans une proportion d'au moins 64 %), et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %. Les aliments n'ont aucun effet important sur la biodisponibilité du zolmitriptan.

Durant une migraine modérée ou grave, les moyennes de l'ASC<sub>0-4</sub> et de la C<sub>max</sub> du zolmitriptan ont diminué de 40 % et de 25 % respectivement et le t<sub>max</sub> moyen a été retardé de 0,5 heure, et ce, tant chez l'homme que chez la femme, comparativement aux valeurs obtenues chez ces mêmes sujets en dehors des périodes de migraine.

*Cinétique plasmatique et sort du médicament :* Administré en dose unique à des volontaires sains, le zolmitriptan a présenté une cinétique linéaire pour l'éventail de doses comprises entre 2,5 et 50 mg.

**Distribution :** Le volume apparent moyen de distribution est de 7,0 L/kg. La fixation du zolmitriptan aux protéines plasmatiques pour la plage de concentrations de 10 à 1000 ng/L est de 25 %.

Rien n'indique que l'administration répétée de doses pouvant atteindre 10 mg entraîne une accumulation de zolmitriptan.

**Métabolisme et excrétion :** Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par la biotransformation hépatique, suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. Les enzymes

responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore complètement définies. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan varie de 2,5 à 3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne du zolmitriptan est de 31,5 mL/min/kg, dont le sixième est attribuable à la clairance rénale. La clairance rénale est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire rénale.

Dans le cadre d'une étude au cours de laquelle on a administré du zolmitriptan radiomarqué par voie orale à des volontaires sains, 64 % et 30 % de la dose de <sup>14</sup>C-zolmitriptan ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement. Environ 8 % de la dose s'est retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. L'acide indol-acétique et les métabolites N-oxyde, qui sont inactifs, représentaient 31 % et 7 % de la dose, respectivement, tandis que le métabolite N-desméthyl actif représentait 4 % de la dose.

La transformation du zolmitriptan en métabolite N-desméthyl actif est telle que la concentration des métabolites constitue environ les deux tiers de celle du zolmitriptan. Comme l'activité du métabolite N-desméthyl sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> est de 2 à 6 fois plus puissante que celle de la molécule mère, la part de l'effet global attribuable au métabolite après l'administration du zolmitriptan peut être fort importante. La demi-vie du métabolite N-desméthyl actif est de 3 heures et le  $t_{max}$  est d'environ 2 à 3 heures.

### **Cas particuliers**

**Adolescents (12 à 17 ans) :** Une étude pharmacocinétique après l'administration d'une dose unique de 5 mg de zolmitriptan a révélé que l'exposition générale à la molécule mère ne différait pas de façon significative chez les adolescents par rapport aux adultes. Par contre, les concentrations plasmatiques du métabolite actif chez l'adolescent étaient de beaucoup supérieures (40 à 50 %) aux concentrations mesurées chez l'adulte.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan observés chez des volontaires sains âgés de 65 à 76 ans et ne souffrant pas de migraine se sont révélés semblables aux paramètres observés chez des volontaires non migraineux âgés de 18 à 39 ans.

**Sexe :** Les concentrations plasmatiques moyennes du zolmitriptan étaient 1,5 fois plus importantes chez la femme que chez l'homme.

**Race :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique du zolmitriptan n'a fait l'objet d'aucune évaluation systématique. Une analyse rétrospective de données pharmacocinétiques entre sujets japonais et sujets de race blanche n'a révélé aucune différence importante.

**Insuffisance hépatique :** Une étude visant à déterminer l'effet des maladies du foie sur la pharmacocinétique du zolmitriptan a révélé que l'ASC et la  $C_{max}$  augmentaient de 94 % et de 50 % respectivement chez les patients souffrant d'une maladie du foie modérée, et de 226 % et de 47 % chez les patients souffrant d'une grave maladie du foie par rapport aux volontaires sains. L'exposition aux métabolites, y compris au métabolite N-desméthyl actif, a diminué. En ce qui concerne le métabolite N-desméthyl, l'ASC et la  $C_{max}$  ont été réduites de 33 % et de 44 % chez les patients souffrant d'une maladie du foie modérée, et de 82 % et de 90 % chez les patients souffrant d'une grave maladie du foie.

On doit faire preuve de discernement lorsqu'on administre des comprimés de zolmitriptan à des patients souffrant d'une maladie du foie et, de façon générale, la posologie doit être inférieure à 2,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) du zolmitriptan était de 4,7 heures chez les volontaires sains, de 7,3 heures chez les patients souffrant d'une maladie du foie modérée et de 12 heures chez ceux souffrant d'une grave maladie du foie. Les valeurs correspondantes de la  $t_{1/2}$  pour le métabolite N-desméthyl étaient de 5,7 heures, 7,5 heures et 7,8 heures respectivement.

Sur 27 patients souffrant d'insuffisance hépatique, sept (4 atteints d'une maladie du foie modérée et 3 d'une grave maladie du foie) ont connu une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique et/ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg. Il faut donc faire preuve de prudence avant de prescrire du zolmitriptan à des patients souffrant d'une maladie du foie modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ( $\text{ClCr} \geq 5$  à  $\leq 25$  mL/min), la clairance du zolmitriptan après l'administration par voie orale était réduite de 25 % par rapport à la normale ( $\text{ClCr} \geq 70$  mL/min). Aucun changement important n'a été enregistré dans la clairance du zolmitriptan chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ( $\text{ClCr} \geq 26$  à  $\leq 50$  mL/min).

**Hypertension :** Aucune différence n'a été enregistrée dans la pharmacocinétique du zolmitriptan chez des sujets légèrement ou modérément hypertendus par rapport à des témoins normotendus. Dans l'étude portant sur un nombre restreint de patients, les faibles augmentations de la tension artérielle systolique et diastolique (soit environ 3 mm Hg), liées à la dose administrée, étaient les mêmes chez les sujets atteints d'hypertension légère ou modérée que chez les témoins normotendus.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Il faut conserver les comprimés Mylan-Zolmitriptan à la température ambiante entre 15 et 30°C, à l'abri de la lumière.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes pharmaceutiques et conditionnement**

Les comprimés Mylan-Zolmitriptan à 2,5 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et pelliculés. Les comprimés portent la gravure « M » sur une face et « ZT2 » sur l'autre face. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

### **Composition**

*Ingrédients non médicinaux :* hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et glycolate d'amidon sodique.

*Enduit:* hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

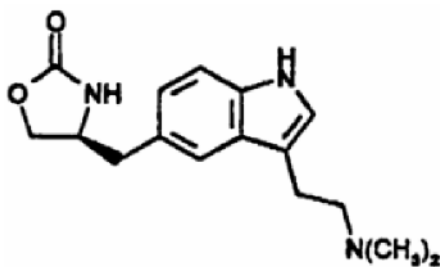


## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Zolmitriptan  
Nom chimique : (S)-4-[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]méthyl]-2-oxazolidinone  
Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{21}N_3O_2$  et 287,36  
Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanche à crème  
Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau (1,0 –1,1 mg/mL à 25°C), 0,1M d'acide chlorhydrique (30,3 mg/mL à 25°C)

#### Valeurs pH et pKa :

pH (suspension aqueuse à 1 %) : ~10,62  
pKa : 8,9  
Coefficient de partage : Log KD = -1,0 (octanol-1-ol/eau)  
Point de fusion : 135 - 140°C  
Maximum d'absorption UV : ~225 nm

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative de Mylan-Zolmitriptan vs Zomig®

Une étude croisée, à dose unique, a été menée dans le but de comparer la biodisponibilité de Mylan-Zolmitriptan et de Zomig® (zolmitriptan) à la suite de l'administration de 1 comprimé de 2,5 mg à des volontaires, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques des 26 volontaires participant à l'étude de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVE PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Zolmitriptan (01 x 2.5 mg) D'après des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>l</sup>	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.hr/mL)	25,31 26,73 (36,29)	22,75 23,94 (34,631)	111,24	102,21 – 121,06
ASC (ng.hr/mL)	26,69 28,07 (34,52)	23,93 25,14 (33,85)	111,53	102,67-121,16
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,19 5,40 (29,21)	4,74 4,98(32,02)	109,50	97,83 – 122,56
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	1,13 (0,50 – 6,00)	1,25 (0,50 – 5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>e</sup> (hr)	3,21 (37,13)	2,81 (35,42)		

\* Comprimés de zolmitriptan à 2,5mg Mylan Pharmaceuticals ULC.

† PR Comprimés Zomig® (Zolmitriptan) à 2,5mg fabriqués par AstraZeneca Canada Inc.

<sup>l</sup> Selon les estimés de la méthode des moindres carrés.

<sup>§</sup> Exprimée uniquement en tant que plage médiane.

<sup>e</sup> Exprimés uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

L'efficacité du zolmitriptan n'a pas été modifiée par la présence d'aura et n'avait aucun lien avec la durée de la céphalée avant le traitement, les règles, le sexe, l'âge ou le poids du patient, les nausées ressenties avant le traitement et l'utilisation concomitante d'antimigraineux prophylactiques d'usage courant.

### COMPRIMÉ DE ZOLMITRIPTAN

L'efficacité des comprimés de zolmitriptan ordinaires dans le traitement aigu de la migraine a été évaluée dans le cadre de cinq essais randomisés, à double insu et contrôlés par placebo, dont deux utilisaient une dose de 1 mg, deux une dose de 2,5 mg et quatre une dose de 5 mg. Dans toutes ces études, on a comparé l'effet du zolmitriptan à celui du placebo pour le traitement d'une seule crise migraineuse. Toutes les études ont porté sur la préparation médicamenteuse offerte sur le marché. L'étude 1 a été réalisée dans un seul centre, où les patients ont été appelés à traiter leurs céphalées

en milieu clinique. Pour les autres études, les patients ont reçu le traitement à titre externe. Dans l'étude 4, on a exclu les patients qui avaient déjà utilisé du sumatriptan, tandis que dans les autres études, on n'a pas procédé à cette exclusion. Les patients qui ont participé à ces cinq études étaient en grande majorité des femmes (82 %) et des personnes de race blanche (97 %), la moyenne d'âge se situant à 40 ans (12 à 65 ans) On a indiqué aux patients de prendre le médicament pour traiter une céphalée modérée ou grave. La réponse de la céphalée au médicament, définie comme une diminution de l'intensité de la douleur de grave ou modérée à faible ou nulle, a été évaluée 1 ou 2 heures et, dans la plupart des études, 4 heures après la prise du médicament. Les symptômes connexes comme les nausées, la photophobie et la phonophobie ont également été évalués, de même que le maintien de la réponse jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament. Deux à 24 heures après la dose initiale, il était permis de prendre une deuxième dose de zolmitriptan ou d'un autre médicament afin de traiter les céphalées tenaces et récidivantes. Enfin, on a enregistré la fréquence des traitements complémentaires et le moment où les patients y ont eu recours.

Le tableau 3 présente les résultats relatifs à l'efficacité du comprimé de zolmitriptan dans cinq essais contrôlés par placebo, dont quatre étaient multicentriques. Le pourcentage de patients qui ont connu un soulagement de la douleur (degré 1/0) deux heures après le traitement (soit le principal paramètre d'évaluation de l'étude) était de beaucoup supérieur chez les patients auxquels on avait administré du zolmitriptan, quelle que soit la dose, que chez ceux qui avaient pris le placebo. Dans l'étude 3, qui consistait à comparer directement les doses de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg, on a observé une proportion statistiquement plus grande de patients qui ont vu leur céphalée soulagée après 2 heures dans les groupes ayant pris des doses plus élevées (2,5 ou 5 mg) que dans le groupe ayant pris la dose de 1 mg seulement. On n'a remarqué aucune différence statistiquement significative entre les groupes qui ont pris des doses de 2,5 et de 5 mg en ce qui concerne le soulagement de la douleur (1/0) après 2 heures, principal paramètre d'évaluation, ou à tout autre moment où l'on a mesuré l'effet.

**Tableau 3. Pourcentage de patients ayant connu un soulagement de la douleur (1/0) 2 heures après la dose - Population selon l'intention de traiter**

Étude	Nombre d'heures après la prise	Placebo	Zolmitriptan en comprimés ordinaires (mg)		
			1	2.5	5
		%	%	%	%
1	2	15 (N=20)	27 (N=22)	-	62 <sup>†</sup> (N=21)
2	2	21 (N=99)	-	-	61 (N=213)
3	2	32 (N=140)	50 <sup>†</sup> (N=141)	63 <sup>†**</sup> (N=298)	65 <sup>†**</sup> (N=280)
4	2	44 (N=56)	-	-	59 <sup>B</sup> (N=498)
5	2	36 (N=101)	-	62 <sup>†</sup> (N=200)	-

\*  $p \leq 0,05$  par comparaison au placebo

\*\*  $p \leq 0,01$  par comparaison à 1 mg

†  $p \leq 0,01$  par comparaison au placebo

- = N'a pas fait l'objet de l'étude

◆ Le soulagement de la douleur se définit comme une réduction de l'intensité de la céphalée du degré 3 ou 2 (grave ou modérée) au degré 1 ou 0 (légère ou nulle)

Le pourcentage de patients qui n'avaient plus de douleurs 2 heures après la dose était statistiquement beaucoup plus élevé chez les patients qui avaient pris des comprimés traditionnels de zolmitriptan à la dose de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg que chez les patients qui avaient pris un placebo dans l'étude 3.

Pour les patients souffrant de photophobie, de phonophobie et de nausées associées à la migraine au point de départ, on a remarqué une diminution de la fréquence de ces symptômes après l'administration de zolmitriptan par rapport au placebo.

De 2 à 24 heures après l'administration de la dose initiale du médicament à l'étude, on a permis aux patients d'avoir recours à un autre traitement pour le soulagement de la douleur, sous la forme d'une deuxième dose du médicament à l'étude ou d'un autre médicament. La prise d'une deuxième dose de zolmitriptan ou d'un autre antimigraineux au cours des 24 heures qui ont suivi la dose initiale du médicament à l'étude était moins fréquente dans les groupes traités par le zolmitriptan que dans les groupes qui avaient pris un placebo. Quant à la dose de 1 mg, la probabilité de prise d'une deuxième dose était semblable au placebo et supérieure aux doses de 2,5 et 5 mg.

Dans une étude ouverte visant à évaluer l'innocuité du médicament à long terme, les patients ont traité de multiples migraines en prenant des doses de 5 mg de zolmitriptan durant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. Au total, 31 579 crises de migraine ont été traitées pendant l'étude (le nombre moyen de céphalées traitées par patient s'élevait à 15) Une analyse des patients qui ont

traité au moins 30 crises de migraine d'intensité modérée ou grave (n = 233) donne à penser que le taux de réponse de la céphalée après 2 heures se maintient lorsqu'on fait un usage répété du zolmitriptan.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique

**in vitro** : Les études sur la spécificité des récepteurs à partir de dosages de radioligands et de tests sur des tissus intacts isolés ont révélé que le zolmitriptan est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1D</sub> (pKi = 9,2) et 5-HT<sub>1B</sub> (pKi = 8,2) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (pKi = 7,0). Le zolmitriptan montre une affinité peu importante pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>; adrénergiques alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> et bêta<sub>1</sub>; histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>; muscariniques ainsi que dopaminergiques<sub>1</sub> ou dopaminergiques<sub>2</sub>; son activité pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime.

**in vivo** : Chez les animaux anesthésiés, le zolmitriptan (de 0,3 à 100 µg/kg i.v.) a causé des diminutions soutenues et liées à la dose de la conductance et du débit sanguin artériel de la carotide (DE<sub>50</sub> pour les chiens : 2,9 µg/kg; pour les chats : 1,1 µg/kg). Cette situation indique une constriction des anastomoses artério-veineuses crâniennes, doublée d'une contribution très légère de la circulation extracrânienne. Aucune réduction équivalente ne s'est produite dans la conductance et le débit sanguin cérébral chez ces animaux. À des doses de 30 µg/kg et de 100 µg/kg i.v., le zolmitriptan a inhibé la libération, par stimulation électrique du ganglion trigéminal, du peptide lié au gène de la calcitonine chez les chats anesthésiés. L'effet de la stimulation du ganglion trigéminal sur le peptide intestinal vasoactif était également réduit, dans ce modèle animal, par une dose de 100 µg/kg de zolmitriptan administrée par voie intraveineuse. Sur une plage de doses de 3 à 30 µg/kg (i.v.), le zolmitriptan a causé une inhibition liée à la dose de l'extrasation des protéines plasmatiques neurogènes dans la duremère ipsilatérale après la stimulation électrique du ganglion trigéminal.

À des doses plus élevées (> 100 µg/kg), le zolmitriptan a entraîné certains effets cardiovasculaires généraux (notamment des augmentations irrégulières et peu liées à la dose de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez les animaux conscients). Ces effets généraux étaient propres à l'espèce et modifiés par l'anesthésie. À l'exception de son action de vasoconstriction sélective sur les réseaux vasculaires alimentés par l'artère carotide, le zolmitriptan avait peu ou pas d'effet, aux doses allant jusqu'à 1 mg/kg, sur les autres réseaux vasculaires généraux importants, y compris les circulations coronarienne et pulmonaire. Par ailleurs, ce n'est que sur le système vasculaire rénal du chien que le zolmitriptan provoquait également une réaction de vasoconstriction liée à la dose.

Le zolmitriptan a provoqué des effets sur le système nerveux central et sur le comportement à des doses élevées (1 ou 2 mg/kg), mais la gravité de ces effets était propre à l'espèce.

Le zolmitriptan n'a produit aucun effet autonome général mais, à de faibles doses (de 3 à 100 µg/kg i.v.), il a eu un effet sélectif sur l'innervation sympathique du système vasculaire carotidien compatible avec l'activité agoniste au niveau des récepteurs inhibiteurs préjonctionnels de type 5-HT<sub>1D</sub>.

Le zolmitriptan n'a causé aucun effet respiratoire important, sauf à des doses élevées (> 1 mg/kg). Toutefois, à ces doses, d'autres effets sur le système nerveux central et le comportement peuvent également entrer en jeu.

Le zolmitriptan n'a eu aucun effet sur la fonction gastro-intestinale, sauf à des doses très élevées (30 mg/kg par voie orale). Par ailleurs, il n'a entraîné aucun effet important sur la fonction rénale et la durée du sommeil sous barbiturique.

Le métabolisme du zolmitriptan, chez l'être humain, entraîne la formation d'un dérivé du N-desméthyl actif sur le plan pharmacologique (voir Partie I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Ce métabolite présentait la même spécificité pharmacologique que la molécule mère, mais son activité sur les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> était de deux à six fois plus puissante. Le profil cardiovasculaire du métabolite était, qualitativement, le même que celui du zolmitriptan.

### **Pharmacocinétique**

L'absorption d'une substance radiomarquée liée au médicament était rapide après l'administration orale de zolmitriptan à des souris, des rats, des lapins et des chiens, la C<sub>max</sub> se produisant dans l'heure suivant l'administration de la dose. Chez le rat, la C<sub>max</sub> était atteinte en une demi-heure, et on observait un second sommet 3 heures après l'administration de la dose. Cette situation a été observée chez le mâle comme chez la femelle. On n'a pas remarqué de deuxième sommet après l'administration intraveineuse; celui-ci est donc probablement causé par l'absorption continue du médicament dans l'intestin. Les biodisponibilités orales, qui étaient de 50 % chez la souris (10 mg/kg), de 41 % chez le rat (10 mg/kg), de 25 % chez le lapin (10 mg/kg) et de 79 % chez le chien (2 mg/kg), laissent entrevoir un métabolisme de premier passage important, particulièrement chez le lapin. Chez l'être humain, l'absorption est au moins de 64 % après l'administration orale, et la biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %.

Les études précliniques menées chez le rat, le lapin et le singe cynomolgus ont montré que l'élimination du zolmitriptan après administration nasale est semblable à celle qui suit l'administration orale. Après l'administration de zolmitriptan par voie orale, 65 % et 30 % de la substance radiomarquée ont été récupérés dans l'urine et les fèces, respectivement. Environ 8 % de la dose orale a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. Le métabolite acide indol-acétique représentait 31 % de la dose, suivi des métabolites N-oxyde (7 %) et N-desméthyl (4 %). Les métabolites acide indol-acétique et N-oxyde sont inactifs. De plus, les études précliniques chez le rat et le lapin ont montré que l'élimination du zolmitriptan était comparable après l'administration de doses nasales et orales uniques ou multiples.

Chez toutes les espèces animales, l'élimination du plasma était rapide, la t<sub>1/2</sub> étant de 1 à 2 heures. On n'a remarqué aucune différence apparente attribuable au sexe ou à la voie d'administration. Chez l'être humain, la t<sub>1/2</sub> était de 2,5 à 3 heures.

Dans les études toxicologiques, l'exposition était généralement linéaire par rapport à l'augmentation de la dose. La pharmacocinétique suivant l'administration de doses multiples était semblable à celle observée après l'administration d'une dose unique. Toutefois, chez le rat, l'exposition au zolmitriptan et au métabolite acide indol-acétique a augmenté progressivement au

cours des 52 premières semaines d'administration prolongée et a diminué par la suite après 78 et 104 semaines. Au cours des études tératologiques, l'exposition au zolmitriptan et aux métabolites ne différait pas de façon considérable chez les rates gravides et les rates non gravides. Toutefois, chez les lapines, on a cru remarquer une augmentation de l'exposition au cours de la période de dosage. Après une administration prolongée à des chiens, on a remarqué un léger changement de l'exposition au métabolite N-oxyde qui augmentait par rapport au zolmitriptan.

La distribution tissulaire du zolmitriptan a fait l'objet d'analyse chez les rats mâles albinos et pigmentés. Les niveaux les plus élevés de distribution ont été observés dans le foie, le rein et les tissus glandulaires. On a remarqué un passage minime de la barrière hémato-encéphalique. La substance radiomarquée liée au médicament a été rapidement éliminée. Les niveaux de radioactivité dans le tissu des rats albinos et des rats pigmentés étaient comparables, à tous les points d'évaluation, sauf dans l'œil, où l'on a enregistré des concentrations plus élevées chez les rats pigmentés, ce qui indique une association avec la mélanine. Dans une étude portant sur des rats pigmentés, au cours de laquelle on leur a administré une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, la radioactivité dans l'œil était observable jusqu'à 7 jours (soit au moment de la dernière évaluation) après l'administration du médicament, et elle se situait toujours à 75 % de la valeur mesurée 4 heures après l'administration.

Des études portant sur des rates et des lapines gravides ont révélé une exposition au placenta et au fœtus, tandis que les rates qui allaitaient présentaient des niveaux de radioactivité dans le lait équivalents aux taux plasmatiques après 1 heure et des niveaux 4 fois supérieurs aux concentrations plasmatiques après 4 heures.

Les caractéristiques des métabolites du zolmitriptan sont semblables, qualitativement, chez toutes les espèces animales et chez l'être humain. Le zolmitriptan représentait le principal composant de tous les échantillons d'urine et d'excréments des souris, des rats et des lapins, tandis que le métabolite acide indol-acétique constituait le principal composant chez le chien et chez l'être humain.

Les substances liées au médicament étaient rapidement excrétées chez toutes les espèces. L'urine représentait la principale voie d'excrétion, soit > 50 % de la dose, sauf après l'administration orale de médicament à des rongeurs, qui représentait de 30 à 35 % de la dose. L'excrétion biliaire était minime chez le rat (< 4 %), malgré l'excrétion de 22 % d'une dose intraveineuse, indiquant une sécrétion directe dans l'intestin.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Au cours d'études comportant une administration orale aiguë, la dose létale approximative de zolmitriptan était de 1000 mg/kg chez la souris et de 1000 à 1500 mg/kg chez le rat. Même si l'exposition n'a pas été mesurée, la dose létale orale approximative du zolmitriptan, chez les rongeurs, est environ 20 000 fois supérieure à la dose habituelle de 2,5 mg administrée chez l'être humain. La dose létale intraveineuse approximative était de 50 à 100 mg/kg. Les animaux sont morts sans signes avant-coureurs.

### **Toxicité à long terme**

Des études portant sur l'administration de doses répétées à des rats (jusqu'à 1000 mg/kg/jour) et à des chiens (jusqu'à 100 mg/kg/jour) ont révélé une faible toxicité hormis les signes cliniques associés à une exagération de l'action pharmacologique de cette classe de médicament. Les facteurs limitant la dose étaient les suivants : chez les rats, morts sporadiques après l'administration de la dose la plus élevée; chez les chiens, changements cliniques et modifications du comportement, qu'on croit imputables aux perturbations créées dans les voies de conduction du système nerveux central, régulées par les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>. Les détails de chaque étude figurent dans le tableau 4.



Tableau 4

## Toxicité à long terme

TYPE	ESPÈCE À L'ÉTUDE	Nombre par GROUPE M/F	DOSE mg/kg/jour	OBSERVATIONS	
<b>Administration par voie orale ou intraveineuse</b>					
Toxicité après 1 mois	Dose orale quotidienne	Rat Wistar	15/15	0, 100, 400, 1600/1000 à partir du jour 10	Taux excessif de mortalité à la dose de 1600 mg. Hyperplasie urothéliale très faible chez quelques animaux auxquels on a administré une dose de 1600 ou de 1000 mg. Extrémités roses à toutes les doses. Au total, 3 animaux sont morts dans le groupe ayant reçu des doses de 400 mg. Légère augmentation du poids de la thyroïde associée aux doses de 1600 et de 1000 mg. Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour.
	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	3/3 Groupes 2+3 5/5 Groupes 1+4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses, qui diminuaient avec la poursuite de l'administration. Un animal qui recevait une dose de 100 mg s'est effondré à deux reprises, mais a survécu.  Signes de sevrage : mydriase, photophobie. Aucun effet toxique à la dose de 25 mg/kg/jour.
Toxicité après 1 mois	Dose intraveineuse quotidienne	Rat Wistar	15/15	0, 0.5, 2, 10	Signes cliniques prévus aux doses de 2 et de 10 mg. Aucune irritation au point d'injection.  Aucun effet toxique à la dose de 10 mg/kg/jour.
	Dose intraveineuse quotidienne	Chien Beagle	3/3 Groupes 2 + 3 5/5 Groupes 1 + 4	0, 1, 5, 20	Signes cliniques associés à toutes les doses. Aucune irritation au point d'injection. Aucun effet toxique à la dose de 20 mg/kg/jour.
Toxicité après 6 mois	Dose orale quotidienne	Rat Wistar	30/30	0, 25, 100, 400	Rougeur des extrémités à toutes les doses. Faible incidence d'hypertrophie minimale de la thyroïde associée à la dose de 400 mg/jour.  Légère augmentation du poids du foie à la dose de 400 mg/jour. Mortalité sporadique associée à la dose de 400 mg/kg/jour. Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour.
	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	3/3 Groupes 2 + 3 5/5 Groupes 1 + 4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses, qui diminuaient avec la poursuite de l'administration. Un chien auquel on a administré une dose de 25 mg/kg a été achevé en raison de signes cliniques graves.

Tableau 4

## Toxicité à long terme

TYPE	ESPÈCE À L'ÉTUDE	Nombre par GROUPE M/F	DOSE mg/kg/jour	OBSERVATIONS
<b>Administration par voie orale ou intraveineuse</b>				
Toxicité après 12 mois	Dose orale quotidienne Chien Beagle	4/4 Groupes 2 + 3 6/6 Groupes 1 + 4	0, 5, 25, 100	Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour. Signes cliniques à toutes les doses. On a sacrifié un mâle qui avait reçu une dose de 5 mg et un autre auquel on avait administré une dose de 25 mg en raison de leur agressivité. Un mâle qui avait reçu une dose de 100 mg est mort le 280 <sup>e</sup> jour. Aucun effet toxique à la dose de 25 mg/kg/jour.

## RÉFÉRENCES

1. Dowson AJ. 311C90: patient profiles and typical case histories of migraine management. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S29-S33.
2. Dowson AJ. Can oral 311C90, a novel 5-HT<sub>1D</sub> agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 28-31.
3. Earl NL. Clinical safety of 311C90: Aggregated data from patients and volunteers to date. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 8-12.
4. Edmeads JG. Extending Therapeutic options? Prospects for the future. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 32-33.
5. Ferrari MD. The clinical effectiveness of 311C90 in the acute treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 4-7.
6. Ferrari MD. 311C90: Increasing the options for therapy with effective acute antimigraine 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S21- S24.
7. Geraud GE. Evaluation of the long-term safety and efficacy of 311C90 in the treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36(Suppl 2): 24-27.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cats is blocked by the serotonin (5-HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994; 34: 394-399.
9. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5-HT)<sub>1B/1D</sub> receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraines? *Pain* 1996; 67(2/3): 355-359.
10. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Rapid, dose-proportional absorption of zolmitriptan nasal spray: Comparison with the oral tablet formulation. *Neurology* 2001; 56(8)(Suppl 3): A356-7.
11. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, Earl NL. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig 311C90) for the acute treatment of migraine. A double-blind placebo controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997; 49: 1210-1218.
12. Seaber E, On N, Phillips S, Churchus R, Posner J, Rolan P. The tolerability and pharmacokinetics of the novel antimigraine compound 311C90 in healthy male volunteers. *Brit J of Clin Pharmacol* 1996; 41(2): 141-147.
13. Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, Giboens M, Langemark M, Bendtsen L, Daugaard D, Olesen J. 311C90 (Zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-hydroxytryptamine- 1D agonist: a comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia* 1996; 16(4): 270-275.
14. Visser WH, Klein K, Cox R, Jones D, Ferrari M. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist in the acute oral treatment of migraine. *Neurology* 1996; 46: 522-526.
15. Zagami AS. 311C90: Long-term efficacy and tolerability profile for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S25-S28.
18. Monographie de produit <sup>Pr</sup>Zomig<sup>®</sup>, <sup>Pr</sup>Zomig Rapimelt<sup>®</sup> et <sup>Pr</sup>Zomig<sup>®</sup> pour vaporisation nasale, AstraZeneca Canada Inc., N° de contrôle 158295, Date de révision : Le 1 novembre 2012. .

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

### Pr Mylan-Zolmitriptan

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Zolmitriptan et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Zolmitriptan. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ATTENTION : Ce médicament a été prescrit uniquement pour VOUS. Seul un médecin est en mesure de déterminer quelles personnes peuvent le prendre en toute sécurité. N'en donnez jamais à une autre personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres, car ce médicament pourrait lui être nocif.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament s'appelle Mylan-Zolmitriptan. Seul un médecin peut le prescrire. La décision d'utiliser Mylan-Zolmitriptan doit être prise conjointement avec votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux prononcés de maladie cardiaque, ou si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), dites-le à votre médecin. Ce dernier doit d'abord évaluer votre prédisposition aux maladies cardiaques afin de déterminer si Mylan-Zolmitriptan vous convient.

### RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Mylan-Zolmitriptan appartient à une famille de médicaments antimigraineux appelés agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Mylan-Zolmitriptan est utilisé pour soulager la migraine et les symptômes qui y sont associés.

**Mylan-Zolmitriptan ne doit pas être pris de façon continue pour prévenir les crises de migraine ou en réduire le nombre. Ne prenez Mylan-Zolmitriptan qu'au moment où vous souffrez d'une migraine.**

### EFFETS DE CE MÉDICAMENT

On estime que la migraine est causée par une dilatation des vaisseaux sanguins situés dans la tête. Mylan-Zolmitriptan provoque un resserrement des vaisseaux et soulage la douleur et les autres symptômes associés à la migraine.

### CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Il ne faut pas utiliser Mylan-Zolmitriptan si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de Mylan-Zolmitriptan (voir «INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS»);
- vous avez des antécédents, des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;
- vous faites de l'hypertension grave ou non maîtrisée;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 24 heures) un médicament contenant de l'ergotamine ou un agent semblable, ou un autre triptan pour traiter les migraines;
- vous avez un autre type de mal de tête, différent d'une crise de migraine;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 2 dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

### INGRÉDIENT MÉDICINAL

Les comprimés Mylan-Zolmitriptan contiennent 2,5 mg de zolmitriptan comme ingrédient actif.

### INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS

Mylan-Zolmitriptan contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et glycolate d'amidon sodique.

*Enduit*: hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

### FORMES PHARMACEUTIQUES

Mylan-Zolmitriptan est offert en comprimés à 2,5 mg dans des plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous répondez «OUI» à l'une des questions suivantes ou si vous n'êtes pas certain de la réponse, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Mylan-Zolmitriptan :

- Êtes-vous enceinte, pensez-vous l'être ou essayez-vous de le devenir? Utilisez-vous un moyen de contraception inadéquat? Est-ce que vous allaitez?
- Ressentez-vous ou avez-vous déjà senti des douleurs à la poitrine ou de l'oppression thoracique (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au bras), de l'essoufflement ou des battements cardiaques irréguliers? Souffrez-vous d'angine de poitrine? Avez-vous déjà souffert d'une maladie cardiaque ou vasculaire? Présentez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral?
- Présentez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque : hypertension, taux élevé de cholestérol, tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux prononcés de maladie cardiaque?
- Présentez-vous des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose?

- Êtes-vous un homme de plus de 40 ans ou une femme ménopausée?
- Faites-vous de l'hypertension?
- Avez-vous déjà été forcé d'arrêter de prendre ce médicament ou tout autre médicament, en raison d'une allergie ou d'un autre problème?
- Prenez-vous un autre médicament contre la migraine qui soit un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, comme le succinate de sumatriptan, le chlorhydrate de naratriptan, le benzoate de rizatriptan, le malate d'almotriptan ou un médicament contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide?
- Prenez-vous un antidépresseur, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que le chlorhydrate de fluoxétine, le chlorhydrate de sertraline, le maléate de fluvoxamine, le chlorhydrate de paroxétine, etc., un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), tel que le chlorhydrate de venlafaxine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranilcypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà senti un engourdissement d'un côté du corps pendant que vous aviez un mal de tête?
- Avez-vous déjà fait de l'épilepsie ou eu des convulsions?
- Avez-vous déjà souffert d'une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Le mal de tête dont vous souffrez actuellement est-il différent de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (pour le traitement de troubles digestifs ou d'ulcères d'estomac) ou un antibiotique de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine)?
- autres médicaments contre la migraine qui sont des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan) ou des médicaments contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide;
- antidépresseurs, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que le chlorhydrate de fluoxétine, le chlorhydrate de sertraline, le maléate de fluvoxamine, le chlorhydrate de paroxétine, etc., un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), tel que le chlorhydrate de venlafaxine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranilcypromine ou le moclobémide;
- médicaments pour traiter les troubles ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine).

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments ou en avez pris récemment, même les médicaments sans ordonnance.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### DOSE HABITUELLE

###### Adultes

La dose habituelle est de 2,5 mg ou moins, selon la recommandation du médecin. Il est préférable de prendre la dose prescrite dès que la migraine s'installe, mais on peut également la prendre à n'importe quel stade de la crise. Prenez le comprimé avec de l'eau.

Vous pouvez prendre un deuxième comprimé si le mal de tête réapparaît, mais attendez au moins 2 heures après le premier comprimé. Si la première dose n'a eu aucun effet sur votre migraine, ne prenez pas une deuxième dose sans consulter d'abord votre médecin.

Ne prenez pas plus de 10 mg par période de 24 heures.

##### SURDOSAGE

**En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.**

Si vous prenez trop souvent Mylan-Zolmitriptan pour vaporisation nasale, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Si cela se produit, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre Mylan-Zolmitriptan pour vaporisation nasale.

Les comprimés Mylan-Zolmitriptan contiennent du lactose, une sorte de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer le lait ou certains sucres, consultez-le avant de prendre ce médicament.

**Utilisation de Mylan-Zolmitriptan pendant la grossesse :** Ne prenez pas Mylan-Zolmitriptan si vous êtes enceinte, pensez l'être ou essayez de le devenir, ou si vous employez un moyen de contraception inadéquat, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné au médecin ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris :

**EFFETS SECONDAIRES ET  
MESURES À PRENDRE**

Même si la grande majorité des personnes qui ont pris du zolmitriptan n'ont pas subi d'effets secondaires importants, vous devez quand même savoir que les effets suivants pourraient se manifester :

Effets secondaires fréquemment signalés avec zolmitriptan :

- sensation de malaise général
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

Mylan-Zolmitriptan peut causer de la somnolence. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines si vous ressentez de la somnolence.

Parmi les autres effets secondaires fréquents figurent :

- douleurs musculaires
- difficulté à avaler
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- douleurs à l'estomac

Les effets secondaires peu fréquents comprennent :

- augmentation de la production d'urine ou de la fréquence des mictions

Avisez votre médecin à votre prochaine visite si vous éprouvez l'un de ces symptômes.

Les personnes qui souffrent de migraine peuvent courir le risque d'avoir des problèmes vasculaires cérébraux comme une hémorragie cérébrale ou un accident vasculaire cérébral. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments de cette classe, des effets indésirables comme ceux-là ont été rapportés, quoique très rarement, en association avec la prise de zolmitriptan.

Dans de très rares cas, comme avec tout autre médicament de ce type (agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>), les effets secondaires suivants ont été signalés :

- spasmes dans les vaisseaux sanguins du cœur
- spasmes dans les vaisseaux sanguins du tube digestif et de la rate avec possibilité d'infarctus

Consultez le tableau suivant pour les mesures à prendre en cas d'effets secondaires graves.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (fréquence supérieure ou égale à 1 % mais chez moins de 10 % des patients)</b>			
Battements cardiaques irréguliers		✓	
Sensation de douleur, de pression ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire, les bras ou les jambes			✓
Picotements, sensation de chaleur, de lourdeur ou de pression			✓
<b>Peu fréquent (fréquence supérieure ou égale à 0,1 % mais chez moins de 1 % des patients)</b>			
Fréquence cardiaque rapide		✓	
Hausse passagère de la tension artérielle		✓	
<b>Rare (fréquence supérieure ou égale à 0,01 % mais chez moins de 0,1 % des patients)</b>			
Essoufflement, respiration sifflante, sensation de palpitations cardiaques, enflure des paupières, du visage ou des lèvres ou encore éruptions cutanées, éruptions cutanées avec démangeaisons, boursouffures ou urticaire ou bien enflure avec liquide dans les tissus corporels			✓
<b>Très rare (chez moins de 0,01 % des patients)</b>			
Symptômes de crise cardiaque (douleur thoracique, transpiration, essoufflement)			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez
Douleurs abdominales soudaines ou intenses ou diarrhée sanglante		✓

*Pour tout effet inattendu lors de la prise de Mylan-Zolmitriptan, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez votre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants. En effet, Mylan Zolmitriptan peut être nocifs pour les enfants. Rangez votre médicament à une température entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur directe. Garder à l'abri de la lumière.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, rapportez les comprimés non utilisés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination. Ne prenez aucun comprimé dont la date limite d'utilisation, indiquée sur l'emballage ou sur la plaquette alvéolée, est dépassée. Remettez ces comprimés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
  - en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou
  - en le postant à : Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**REMARQUE :** La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé :

en communiquant avec le commanditaire, Mylan Pharmaceuticals ULC au :  
1-800-575-1379 ou

En le téléchargeant à partir du site web de Mylan au :  
<http://www.mylan.ca>

Cette notice a été préparée par :  
Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Préparée : Le 17 mai 2013