

**MONOGRAPHIE DE
PRODUIT**

Pr MYLAN-ZOLMITRIPTAN ODT
Zolmitriptan en comprimés fondants
2,5 mg

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

ANTIMIGRAINEUX

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Préparé le 17 mai 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 162280

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	30
BIBLIOGRAPHIE	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	34

Pr MYLAN-ZOLMITRIPTAN ODT
Zolmitriptan en comprimés fondants
2,5 mg

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

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	comprimé fondant / 2,5 mg	aspartame (une source de phénylalanine), dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, gomme de guar, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, saveur artificiel d'orange.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

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

Mylan-Zolmitriptan ODT n'est pas indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine, ni dans la prise en charge de la migraine hémiplégique, 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 ODT (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).1**
- **dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ 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 ODT (zolmitriptan) ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.

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 le 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-HT₁, 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.

Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou d'angiospastique avérée (voir CONTRE-INDICATIONS). On recommande fortement de ne pas administrer de 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 de 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 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 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 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 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 au zolmitriptan.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, 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-HT₁ 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 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 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-HT₁

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-HT₁. Compte tenu de l'utilisation répandue des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chez les patients souffrant de migraine, la fréquence de ces réactions est extrêmement faible.

On ne doit pas prescrire de 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-HT₁

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-HT₁, 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 par le 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-HT₁

L'administration de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ 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-HT₁ 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-HT₁, 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 angiospasmés : Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ 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-HT₁ (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-HT₁. 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 le 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-HT₁. Le 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 endocriniens et métaboliques

Phénylcétonurie : Il faut informer les patients atteints de phénylcétonurie que le zolmitriptan en comprimés fondants contient de la phénylalanine (composant de l'aspartame). Chaque comprimé fondant contient 2,81 mg de phénylalanine.

Troubles hépatiques

On doit agir avec circonspection si on administre du 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-HT₁ comme le 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, le zolmitriptan ne doit pas être pris par les patients ayant des antécédents de sensibilité à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ (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-HT₁ 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 zolmitriptan.

Convulsions : On doit faire preuve de prudence si on compte administrer du 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 le 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. hyperreflexie, 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, mais uniquement en présence d'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 de 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 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 du 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 :

Le 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-HT₁. 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 et ceux-ci ne doivent pas 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 (≥ 10 %)

Fréquents (≥ 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-HT₁ : À l'instar des autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, 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-HT₁, 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 PROVENANT D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS AVEC LE ZOLMITRIPTAN EN COMPRIMÉS FONDANTS (ODT)

Innocuité liée à un traitement aigu : Dans une étude internationale, à double insu et contrôlée par placebo, on a évalué l'efficacité et la tolérabilité du zolmitriptan ODT à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez des adultes; 231 patients ont pris au moins une dose de zolmitriptan ODT. La majorité des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée, et aucune n'a mené à un retrait de l'étude. Les effets rapportés s'apparentaient aux effets connus de cette classe de médicaments (5-HT_{1B/1D}) et étaient similaires aux effets observés avec le zolmitriptan en comprimés ordinaires. Les effets les plus fréquemment signalés (soit > 2 %) avec le zolmitriptan ODT (en comprimés fondants) à 2,5 mg par comparaison à un placebo étaient, respectivement : asthénie (3 % vs 1 %), oppression (3 % vs < 1%), somnolence (3 % vs 2 %), étourdissements (3 % vs 1 %), paresthésie (3 % vs 2 %), hyperesthésie (2 % vs 0 %), pharyngite (2 % vs 0 %) et nausées (2 % vs 1 %).

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 en comprimés, le zolmitriptan en comprimés fondants, et le zolmitriptan pour vaporisation nasale. 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 fréquente

Troubles gastro-intestinaux: Fréquent était la dysphagie.

Troubles du système nerveux : les céphalées étaient fréquentes

Troubles vasculaires : les hausses transitoires de la tension artérielle générale étaient peu fréquentes .

Les sensations de lourdeur, de serrement, de douleur ou de pression dans la gorge, du cou, des membres ou de la poitrine étaient monnaie fréquente .

Cas particuliers

Adolescents (12 à 17 ans)

Le tableau 1 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 1 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)	Pourcentage de patients Zolmitriptan			
	Placebo (N=176)	2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
Cardiovasculaire				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitation	0	0	1,1	0
Corps entier				
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
Digestif				
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
Système nerveux				
Étourdissement	2,3	4,7	4,6	9,0

Appareil / Système et effet indésirable (définitions de COSTART)	Pourcentage de patients			
	Zolmitriptan			
	Placebo (N=176)	2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
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
Appareil respiratoire				
Pharyngite	0,6	2,9	2,3	1,7
Dyspnée	0,6	0	1,1	0,6
Musculo-squelettique				
Myalgie	0	0	1,1	0,6
Peau et annexes cutanées				
Sudation	0	0	0	1,7
Sens				
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 zolmitriptan.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, 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-HT₁ : L'administration de zolmitriptan avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ 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-HT₁, 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_{max}) du zolmitriptan ont augmenté d'environ 26 % tandis que l'ASC et la C_{max} 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_{max} et de l'ASC du zolmitriptan étaient supérieures de 30 % et de 50 % respectivement et que le t_{max} 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_{max} et de l'ASC du zolmitriptan. La C_{max} 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

Le zolmitriptan n'est recommandé que pour le traitement aigu des crises de migraine. Le zolmitriptan ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée de 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 : Le 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 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. **Le zolmitriptan en comprimés fondants à 2,5 mg ne peut être séparé en deux pour obtenir une dose approximative de 1 mg.**

Quand on place le comprimé fondant de zolmitriptan sur la langue, il se dissout rapidement et est avalé avec la salive. Les comprimés fondants de zolmitriptan sont utiles pour traiter une crise de migraine dès le début, surtout quand il n'y a pas d'eau à proximité. Cette préparation est aussi utile pour les patients qui ont des nausées et sont incapables de boire quoi que ce soit pendant une migraine, ou encore pour les patients qui n'aiment pas avaler des comprimés traditionnels.

Administration

On doit placer le comprimé sur la langue, où il sera dissout par la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé fondant avec de l'eau.

SURDOSAGE

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

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_{1B/1D}). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1B} et HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Le zolmitriptan montre une affinité peu importante (mesurée par dosage de radioligands) pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄; adrénergiques alpha₁, alpha₂ ou bêta₁; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques₁ ou dopaminergiques₂; 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_{1B/1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

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_{1B/1D} 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'ASC₀₋₄ et de la C_{max} du zolmitriptan

ont diminué de 40 % et de 25 % respectivement et le t_{max} 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 ^{14}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_{1B/1D} 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): La pharmacocinétique du zolmitriptan chez les volontaires âgés ne présentant pas de migraines (ne souffrant pas de migraines) (âgés entre 65 et 76) étaient

semblable à celle observée chez les jeunes volontaires ne présentant pas de migraines (âgés entre 18 et 39).

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.

Les comprimés de zolmitriptan doivent être administrés avec prudence aux sujets qui souffrent de maladies hépatiques, généralement à des doses inférieures 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 ($ClCr \geq 5$ à ≤ 25 mL/min), la clairance du zolmitriptan après l'administration par voie orale était réduite de 25 % par rapport à la normale ($ClCr \geq 70$ mL/min). Aucun changement important n'a été enregistré dans la clairance du zolmitriptan chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ($ClCr \geq 26$ à ≤ 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Il faut conserver Mylan-Zolmitriptan ODT à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

Les comprimés fondants de zolmitriptan dosés à 2,5 mg sont blancs à blanc cassé, ronds aux rebords biseautés et portent la gravure « M » sur une face du comprimé et « ZT1 » sur l'autre face. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

Composition

Mylan-Zolmitriptan ODT

Ingrédients non médicinaux : aspartame (une source de phénylalanine), dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, gomme de guar, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, saveur artificiel d'orange.

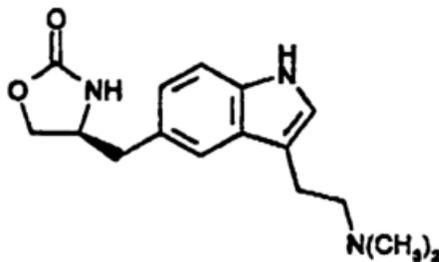
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	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 ₃ O ₂ et 287,36 g/mol

Formule développée :



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

pH et PKa values :

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
UV absorption maxima:	~225 nm

ESSAIS CLINIQUES

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.

Zolmitriptan ODT

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés fondants zolmitriptan ODT à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez des adultes ont été évaluées au cours d'une étude internationale, randomisée, contrôlée par placebo et à double insu. En tout, 471 patients (dont 87 % étaient des femmes; 97 % étaient de race blanche et dont la moyenne d'âge était de 41 ans [18 à 62 ans]) ont été exposés au médicament à l'étude; 231 ont pris du zolmitriptan et 240 un placebo. On a demandé à chaque patient de traiter une seule crise de migraine d'intensité modérée ou grave avec le médicament selon le principe à double insu. Si le soulagement obtenu 2 heures après la prise n'était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de dépannage. La réponse de la céphalée, définie comme une réduction de la douleur d'intensité grave ou modérée au début du traitement à légère ou nulle à l'évaluation, a été mesurée 30 minutes, 1 heure, 2 heures et 4 heures après la première dose. Le principal paramètre d'évaluation était la réponse de la céphalée 2 heures après la prise.

Un pourcentage nettement plus élevé de patients traités par le zolmitriptan ODT ont connu le soulagement de leur céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise initiale du médicament (principal paramètre d'évaluation, voir le tableau 2) par comparaison aux patients traités avec le placebo. De même, la réponse de la céphalée mesurée 30 minutes, 1 heure et 4 heures après la prise a été statistiquement plus importante dans le groupe zolmitriptan ODT que dans le groupe placebo.

Tableau 2. Pourcentage de patients ayant eu une réponse de la céphalée* 2 heures après la dose, mesurée par groupe de traitement (population selon l'intention de traiter)

Groupe Zolmitriptan ODT		Groupe placebo		Comparaison statistique entre le zolmitriptan ODT et le placebo
N	Réponse de la céphalée N (%) ^a	N	Réponse de la céphalée N (%) ^a	Valeur p
220	138 (63)	236	53 (22)	< 0,0001

a Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients (population selon l'intention de traiter) pour qui des données étaient disponibles 2 heures après une crise.

Population selon l'intention de traiter - le sous-groupe de patients randomisés qui ont pris le médicament à l'étude et qui ont eu au moins une évaluation de l'efficacité.

* La réponse de la céphalée est définie comme la réduction de la douleur d'intensité grave ou modérée au début du traitement à légère ou nulle à l'évaluation.

L'évaluation du nombre de patients qui n'avaient plus de douleur après avoir traité une crise migraineuse a révélé que 2 heures après la dose, la douleur avait disparu chez 27 % des patients qui avaient pris le zolmitriptan ODT par comparaison à 7 % des patients qui avaient pris le placebo ($p < 0,001$). De plus, le nombre de patients qui étaient toujours sans douleur 24 heures après le traitement avec une seule dose du médicament à l'étude était plus grand dans le groupe zolmitriptan ODT (23 %) que dans le groupe placebo (7 %).

L'intervalle médian jusqu'à un deuxième traitement (deuxième dose ou médicament de dépannage) était plus de deux fois plus long dans le groupe zolmitriptan ODT que dans le groupe placebo, soit 5 heures et 45 minutes contre 2 heures et 10 minutes.

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés fondants de zolmitriptan à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez des adultes ont été évaluées au cours d'une deuxième étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles. Au total, 565 patients [85 % de sexe féminin; 85 % de race blanche; âge moyen de 41 ans (18 - 65)] ont été randomisés pour prendre le zolmitriptan ($n = 281$) ou un placebo ($n = 284$) et ont consommé au moins une dose du médicament à l'étude. On a demandé à chaque patient de traiter deux migraines séparées d'intensité légère, modérée ou grave avec le médicament à double insu. Pour chacune des migraines, si le soulagement obtenu 2 heures après la prise n'était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de dépannage. Le paramètre principal était le taux général de soulagement de la douleur de deux crises migraineuses 2 heures après la prise. Le soulagement de la douleur était défini comme une atténuation de la douleur, passant de légère, modérée ou intense à nulle à l'évaluation (2 heures après l'administration de la dose). Une proportion statistiquement significative de patients traités avec le zolmitriptan ODT ont connu le soulagement de leur céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise du médicament (voir le tableau 3) par comparaison aux patients traités avec le placebo.

Tableau 3 Soulagement de la douleur* 2 heures après l'administration de la dose, par groupe de traitement (population selon l'intention de traiter)

Migraine	Groupe Zolmitriptan ODT		Groupe placebo		Comparaison statistique entre le zolmitriptan ODT et le placebo valeur p
	N	Soulagement complet n (%) ^a	N	Soulagement complet n (%) ^a	
Total ^b	526	211 (40)	524	104 (20)	<0,001
1 ^{re} crise ^c	278	114 (41)	282	55 (20)	Non analysée ^c
2 ^e crise ^c	248	97 (39)	242	49 (20)	Non analysée ^c

a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de crises (n) dans la population selon l'intention de traiter pour laquelle les données étaient disponibles 2 heures après la prise.

b Le paramètre d'efficacité principal était le taux de soulagement de la douleur pour les 2 crises.

c L'analyse des première et deuxième crises a été faite individuellement à titre de paramètre secondaire, mais il n'y a pas eu d'analyse statistique. Population selon l'intention de traiter – sous-groupe de patients randomisés ayant pris le médicament à l'étude et ayant subi au moins une évaluation d'efficacité.

* Soulagement complet signifie l'atténuation de la douleur, passant de légère, modérée ou intense à nulle lors de l'évaluation.

Le taux de patients ayant pris une autre dose de médicament était supérieur dans le groupe placebo pour les deux crises, comparativement au groupe de traitement sous zolmitriptan ODT, et le délai avant la deuxième prise était significativement plus court sur le plan statistique dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Les patients qui ont traité leur migraine avec le zolmitriptan ODT étaient plus susceptibles de voir leurs symptômes de nausées, de photophobie et de phonophobie soulagés au temps de mesure du paramètre primaire que les patients qui prenaient le placebo.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative croisée, à dose unique et répartition aléatoire et comportant deux périodes et deux traitements a été menée auprès de vingt-quatre hommes adultes à jeun et en santé dans le but d'évaluer la biodisponibilité orale des comprimés fondants ^{Pr}Mylan-Zolmitriptan ODT 2.5 mg de Mylan Pharmaceuticals ULC avec les comprimés ^{Pr}ZOMIG RAPIMELT[®] (zolmitriptan) à 2,5 mg d'AstraZeneca Canada Inc.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	test *	référence †	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/ mL)	20,05 21,46 (36,06)	21,31 22,74 (36,99)	94,08	87,85 -100,76
ASC _I (ng.h/ mL)	21,33 22,85 (36,63)	22,70 24,22 (36,95)	93,94	87,83 -100,48
ASC _{0-2h} (ng.h/ mL)	4,37 4,72 (43,03)	5,35 5,71 (38,30)	81,78	72,11 - 92,76
C _{max} (ng/ mL)	4,27 4,58 (39,96)	4,56 4,77 (30,77)	93,73	85,55 -102,69
T _{max} § (h)	1,88 (0,50-5,00)	1,75 (0,50-6,00)		
T _{1/2} € (h)	2,43 (22,52)	2,68 (31,00)		

*Pr Mylan-Zolmitriptan en comprimés fondants dosés à 2,5 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

† Pr ZOMIG RAPIMELT® (zolmitriptan) en comprimés fondants dosés à 2,5 mg, AstraZeneca Canada Inc., (achetés au Canada.)

§ Valeurs exprimées uniquement en tant que médian (fourchette).

€ Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

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-HT₁ qui présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1D} (pKi = 9,2) et 5-HT_{1B} (pKi = 8,2) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} (pKi = 7,0). Le zolmitriptan montre une affinité peu importante pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄; adrénergiques alpha₁, alpha₂ et bêta₁; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques₁ ou dopaminergiques₂; 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

(DE₅₀ 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'extravasation des protéines plasmiques neurogènes dans la dure-mère 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_{1D}.

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_{1D} 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_{max} se produisant dans l'heure suivant l'administration de la dose. Chez le rat, la C_{max} 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 $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ 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_{1D}. Les détails de chaque étude figurent dans le tableau 8.

Tableau 4 Toxicité à long terme

TYPE	ESPÈCES À L'ÉTUDE	Nombre par GROUPE M/F	DOSE mg/kg/jour	OBSERVATIONS	
Administration par voie orale ou intraveineuse					
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 Groups 2+3 5/5 Groups 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 Groups 2 + 3 5/5 Groups 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 Groups 2 + 3 5/5 Groups 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. Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour.
Toxicité après 12 mois	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	4/4 Groups 2 + 3 6/6 Groups 1 + 4	0, 5, 25, 100	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 ^e jour. Aucun effet toxique à la dose de 25 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

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_{1D} 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_{1B/1D} 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)_{1B D} receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraines? *Pain* 1996; 67(2/3): 355-359.
10. Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlman S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21(3): 381-389.
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_{1D} 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.
16. Zomig Rapimelt[®] Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc., N° de contrôle 158295 ,
Date de révision : le 01 novembre 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

^{Pr} Mylan-Zolmitriptan ODT

Comprimés fondants de zolmitriptan
2,5 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Zolmitriptan ODT, 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 ODT. 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 ODT. Seul un médecin peut le prescrire. La décision d'utiliser Mylan-Zolmitriptan ODT 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 ODT vous convient.

RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT :

Mylan-Zolmitriptan ODT appartient à une famille de médicaments antimigraineux appelés agonistes des récepteurs 5-HT₁. Mylan-Zolmitriptan ODT est utilisé pour soulager la migraine et les symptômes qui y sont associés.

Mylan-Zolmitriptan ODT ne doit pas être pris de façon continue pour prévenir les crises de migraine ou en réduire le nombre. Ne prenez Mylan-Zolmitriptan ODT 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

ODT 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 ODT si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de Mylan-Zolmitriptan ODT (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 :

Mylan-Zolmitriptan ODT contient 2,5 mg de zolmitriptan comme ingrédient actif.

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTES :

Les comprimés Mylan-Zolmitriptan ODT contiennent : aspartame, dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, gomme de guar, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, et saveur artificiel d'orange.

Chaque comprimé Mylan-Zolmitriptan ODT à 2,5 mg contient 2,8 mg de phénylalanine.

FORMES PHARMACEUTIQUES :

Mylan-Zolmitriptan ODT est offert en comprimés fondants à 2,5 mg en 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 ODT :

- 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 ressenti 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?
- Êtes-vous atteint d'un trouble sanguin appelé phénylcétonurie?
- 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-HT₁, 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., ou 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 (IMAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà ressenti 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)?

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

Utilisation de Mylan-Zolmitriptan ODT pendant la grossesse :

Ne prenez pas Mylan-Zolmitriptan ODT 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 :

- d'autres médicaments contre la migraine qui sont des agonistes des récepteurs 5-HT₁ (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;
- des 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 (IMAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide;
- des médicaments pour traiter les troubles ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- des 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.. **Par contre, le comprimé fondant Mylan-Zolmitriptan ODT à 2,5 mg ne doit pas être séparé en deux.** 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.

Si l'on utilise un comprimé fondant Mylan-Zolmitriptan ODT, on doit détacher le papier d'aluminium pour exposer le comprimé (il ne faut pas pousser sur le comprimé pour le faire sortir). On doit placer le comprimé Mylan-Zolmitriptan ODT sur la langue, où il sera dissous par la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé fondant 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.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Même si la grande majorité des personnes qui ont pris Mylan-Zolmitriptan ODT 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 Mylan-Zolmitriptan ODT :

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

Mylan-Zolmitriptan ODT peut causer de la somnolence. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines jusqu'à ce que vous soyez certain de ne ressentir aucune 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-HT₁), 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.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent (fréquence supérieure ou égale à 1 % mais chez moins de 10 % des patients)			
Battements cardiaques irréguliers		✓	
Sensations 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			✓
Peu fréquent (fréquence supérieure ou égale à 0,1 % mais chez moins de 1 % des patients)			
Fréquence cardiaque rapide		✓	
Hausse passagère de la tension artérielle		✓	
Rare (fréquence supérieure ou égale à 0,01 % mais chez moins de 0,1 % des patients)			
Essoufflement, respiration sifflante, sensation de palpitations cardiaques, enflure des paupières, du visage ou des lèvres ou encore éruptions cutanées, éruptions cutanées avec démangeaisons, boursoufflures ou urticaire ou bien enflure avec liquide dans les tissus corporels			✓
Très rare (chez moins de 0,01 % des patients)			
Symptômes de crise cardiaque (douleur			

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
thoracique, transpiration, essoufflement)		✓
Douleurs abdominales soudaines ou intenses ou diarrhée sanglante		✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants. Mylan-Zolmitriptan ODT pourrait être nocif pour les enfants. Rangez votre médicament à une température entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la chaleur directe.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, rappelez 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.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable que vous soupçonnez être associée à la prise de produits de santé au Programme Canada Vigilance selon un des 3 modes suivants :

- Faites une déclaration en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - télécopiez-le sans frais au 1-866-678-6789,
 - ou
 - Postez-le au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada, au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE: Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : 17 mai 2013



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca