

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}CCP-Zolmitriptan

**Comprimés de Zolmitriptan
Dosés à 2,5 mg**

Agonistes des récepteurs 5-HT₁
TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

CellChem Pharmaceuticals Inc.
1-30 Concourse gate,
Ottawa, Ontario
K2E 7V7

Contrôle # 205271

Date de révision:
19 juin 2017

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES.....	3
CONTRINDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES	24
TOXICOLOGIE.....	29
REFERENCES.....	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	Error! Bookmark not defined.

PrCCP-ZOLMITRIPTAN

(Comprimés de zolmitriptan, à 2,5 mg)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Produit	Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
ZOLMITRIPTAN	Comprimé oral	Comprimé à 2,5 mg	lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient : hypromellose, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

Adultes

CCP-ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan) est indiqué dans le traitement des crises de migraine aiguë avec ou sans aura.

CCP-ZOLMITRIPTAN n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine ni pour le traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir CONTRINDICATIONS). L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies pour la céphalée vasculaire de Horton, dont souffrent les personnes âgées, notamment les hommes.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de CCP-ZOLMITRIPTAN n'ont pas été étudiées 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 (12 à 17 ans)

L'innocuité et l'efficacité de CCP-ZOLMITRIPTAN n'ont pas été établies chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les adolescents de ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de CCP-ZOLMITRIPTAN n'ont pas été établies chez les patients de

plus de 65 ans et il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes âgées de ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers).

CONTRINDICATIONS

CCP-ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan) est contraindiqué dans les cas suivants :

- **Patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). De plus, les patients atteints d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex., maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne devraient pas prendre ZOLMITRIPTAN. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, sans s'y limiter, l'angine de poitrine de n'importe quel type (p. ex., angor d'effort stable et formes angiospastiques d'angine telles que l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, sans s'y limiter, les accidents vasculaires cérébraux de n'importe quel type ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les affections vasculaires périphériques comprennent, sans s'y limiter, l'angor intestinal ou le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, troubles cardiovasculaires);**
- **Patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave, étant donné que le CCP-ZOLMITRIPTAN peut provoquer une hausse de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, troubles hématologiques);**
- **Dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5—HT₁ ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine ou le methysergide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**
- **Patients souffrant de migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique;**
- **Administration concomitante d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) et de zolmitriptan dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**
- **Patients hypersensibles au zolmitriptan ou à l'un des ingrédients de la préparation (pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez vous reporter à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

CCP-ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan) ne doit être prescrit que si le diagnostic de migraine est établi avec certitude.

Lactose : Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés CCP-ZOLMITRIPTAN. Par conséquent, les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose (comme le déficit en Lapp lactase ou un trouble de malabsorption du glucose-galactose) ne devraient pas prendre les comprimés CCP-ZOLMITRIPTAN.

Effets psychomoteurs : Bien que le CCP-ZOLMITRIPTAN n'ait pas perturbé le fonctionnement psychomoteur chez les volontaires sains, certains patients participant à des essais cliniques ont éprouvé de la sédation après la prise de CCP-ZOLMITRIPTAN. Il convient de conseiller aux patients d'éviter de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que CCP-ZOLMITRIPTAN ne provoque pas d'effets indésirables chez eux.

Céphalée par surconsommation de médicaments : La surconsommation de médicaments contre les crises de migraine a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalée par surconsommation de médicaments, CSM) chez des patients sensibles. Le sevrage du traitement peut s'avérer nécessaire.

Cardiovasculaire

Risque d'ischémie ou d'infarctus du myocarde et d'autres effets cardiaques indésirables :

Le zolmitriptan a été associé à des douleurs thoraciques ou cervicales ainsi qu'à une oppression thoracique passagère pouvant évoquer l'angine de poitrine. Dans de rares cas, les symptômes ont été reconnus comme étant le résultat probable d'un angiospasme coronarien ou d'une ischémie myocardique consécutifs à la prise d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁. Par ailleurs, de graves arythmies ou accidents coronariens sont parfois survenus — rarement toutefois — après utilisation de zolmitriptan. De très rares cas d'angine de poitrine ont également été signalés.

CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être administré aux patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir CONTRINDICATIONS). On recommande fortement de ne pas administrer CCP-ZOLMITRIPTAN aux patients chez qui la présence de facteurs de risque (p. ex., hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, femme chirurgicalement ou physiologiquement ménopausée, homme de plus de 40 ans) peut laisser soupçonner une coronaropathie jusqu'ici non diagnostiquée, à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse une preuve clinique satisfaisante que le sujet est raisonnablement exempt de coronaropathie et de myocardopathie ischémique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents importants. On ne sait pas à quel point les techniques diagnostiques permettant de déceler la maladie cardiovasculaire ou la prédisposition à l'angiospasme coronarien sont sensibles. CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être administré si, lors de l'évaluation cardiovasculaire du patient, les antécédents médicaux ou les résultats d'examens électrocardiographiques cadrent avec un angiospasme coronarien ou une ischémie du myocarde (voir CONTRINDICATIONS).

Toutefois, de telles évaluations ne permettent pas nécessairement de dépister tous les patients atteints de cardiopathie. Dans de très rares cas, de graves manifestations cardiaques, comme un infarctus du myocarde ou une ischémie coronarienne, se sont produites chez des patients qui ne présentaient aucun signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Chez les patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie et dont l'évaluation cardiovasculaire est satisfaisante, la première dose de CCP-ZOLMITRIPTAN doit être administrée au cabinet du médecin, ou encore dans un établissement doté d'un personnel médical et d'un équipement similaires à ceux que l'on retrouve chez un médecin. Étant donné que l'ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, il faut songer, dès après l'administration de la première dose de CCP-ZOLMITRIPTAN, à faire passer un électrocardiogramme aux patients prédisposés. Néanmoins, l'absence d'effets cardiovasculaires dus au médicament lors de la première dose ne signifie pas que de tels effets ne puissent survenir lors d'une administration ultérieure.

La fonction cardiovasculaire des patients qui prennent CCP-ZOLMITRIPTAN de façon intermittente depuis longtemps et qui présentent ou ont acquis des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie, comme ceux décrits plus haut, doit faire l'objet d'évaluations périodiques tout au long du traitement.

En cas de symptômes cadrant avec l'angine de poitrine après utilisation de CCP-ZOLMITRIPTAN, effectuer des ECG, afin de déceler tout signe d'ischémie.

La démarche systématique décrite ci-dessus a pour objectif de réduire le risque qu'un patient présentant une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé par inadvertance à CCP-ZOLMITRIPTAN.

Comme dans le cas d'autres agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}, des sensations atypiques dans la région précordiale ont été signalées par suite de l'administration de zolmitriptan. Si l'on croit que ces symptômes témoignent d'une cardiopathie ischémique, on doit interrompre l'administration du zolmitriptan et effectuer des examens appropriés.

Des cas de malaise à la poitrine, au cou, à la gorge ou à la mâchoire (comprenant douleur, pression, sensation de lourdeur et oppression) ont été signalés par suite de l'administration de zolmitriptan. Or comme les agonistes des récepteurs 5—HT₁ peuvent provoquer un angiospasme coronarien, il convient, avant d'administrer des doses supplémentaires à un patient qui présente une symptomatologie évocatrice d'angine de poitrine après administration de CCP-ZOLMITRIPTAN, de rechercher les signes de coronaropathie ou de prédisposition à l'angor de Prinzmetal. On doit également surveiller le patient par ECG si des symptômes similaires réapparaissent lors d'une administration subséquente. De même, les patients qui éprouvent d'autres symptômes ou signes évoquant une diminution du débit artériel, tels que le syndrome d'angor intestinal ou le syndrome de Raynaud après administration de CCP-ZOLMITRIPTAN doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler l'athérosclérose ou une prédisposition à l'angiospasme (voir CONTRINDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles cardiaques et décès associés à l'emploi d'agonistes des récepteurs 5—HT₁

Comme les autres triptans, le zolmitriptan peut causer un angiospasme coronarien. Des troubles cardiaques graves — y compris l'infarctus aigu du myocarde — ont été signalés quelques heures après l'administration d'agonistes des récepteurs 5—HT₁, de même que des perturbations du

rythme menaçant le pronostic vital ainsi que des décès. Toutefois, compte tenu de la fréquence d'utilisation des agonistes des récepteurs 5— HT₁ chez les patients qui souffrent de migraine, la fréquence de ces effets est extrêmement faible.

CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être administré aux patients souffrant de syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles cardiaques liés à des voies de conduction accessoires.

Expérience acquise avant la commercialisation du zolmitriptan

Aucune réaction cardiaque grave ni aucun décès n'ont été signalés chez les quelque 2500 patients migraineux et plus ayant participé aux essais cliniques contrôlés effectués avant la commercialisation des comprimés ordinaires de zolmitriptan.

Expérience acquise après la commercialisation du zolmitriptan

De graves effets cardiovasculaires ont été signalés à la suite de l'emploi du zolmitriptan. Cependant, en raison du caractère non contrôlé des données de pharmacovigilance, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui sont réellement attribuables au zolmitriptan, de même que l'élément en cause dans chacun des cas.

Troubles vasculaires cérébraux et décès lors de l'emploi d'agonistes des récepteurs 5— HT₁

Les migraineux peuvent être exposés à certains accidents vasculaires cérébraux. Des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'accident vasculaire cérébral et d'autres troubles vasculaires cérébraux — dont certains ont entraîné le décès — ont été signalés chez des patients ayant reçu des agonistes des récepteurs 5-HT₁. Dans certains cas, il semble qu'il s'agisse de troubles vasculaires cérébraux primitifs, l'agoniste ayant été administré par une personne ayant cru à tort que les symptômes étaient une conséquence de la migraine, alors qu'ils ne l'étaient pas. Il faut prendre soin d'exclure tout état neurologique potentiellement grave avant de traiter une migraine par le zolmitriptan chez un patient n'ayant jamais été diagnostiqué comme migraineux ou chez un patient diagnostiqué comme tel, mais qui présente des symptômes atypiques. Si le patient ne répond pas à la première dose, il serait bon d'en profiter pour revoir le diagnostic avant d'en administrer une autre. À noter également que les patients migraineux peuvent être davantage exposés à certains événements vasculaires cérébraux (p. ex., accident vasculaire cérébral, hémorragie ou accident ischémique transitoire).

Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire avec d'autres agonistes des récepteurs 5— HT₁

L'administration d'un agoniste des récepteurs 5— HT₁ à la dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée à 10 sujets soumis à une angiographie en raison de coronaropathie présumée a produit une hausse de 8% de la tension artérielle aortique, une hausse de 18% de la tension artérielle pulmonaire et une hausse de 8% de la résistance vasculaire systémique. De plus, quatre patients ont ressenti une douleur légère ou un serrement dans la poitrine. Une hausse cliniquement significative de la tension artérielle a été observée chez trois sujets (dont deux souffraient également de douleur ou de malaise thoraciques). Un examen diagnostique par angiographie a révélé que neuf sujets présentaient des artères coronaires normales et que le dernier était atteint d'une coronaropathie non significative.

Dans une étude additionnelle effectuée avec le même médicament, 35 patients migraineux exempts de maladie cardiovasculaire ont été soumis à une tomographie par émission de positons, afin d'évaluer l'irrigation de leur myocarde alors qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée, en l'absence de migraine. Cette expérience a fait ressortir une diminution de la réserve vasodilatatrice coronarienne ($\approx 10\%$), une augmentation de la résistance coronarienne ($\approx 20\%$) et une réduction du débit myocardique hyperémique ($\approx 10\%$). La pertinence de ces observations quant à ce qui a trait à l'utilisation d'un agoniste des récepteurs 5—HT₁ aux doses orales recommandées est inconnue.

Aucune étude semblable n'a été effectuée avec le zolmitriptan. Cependant, vu les propriétés pharmacodynamiques communes des agonistes des récepteurs 5—HT₁, la possibilité d'effets cardiovasculaires semblables à ceux qui sont décrits ci-dessus doit être envisagée pour tout agent appartenant à cette classe pharmacologique.

Autres manifestations associées l'angiospasme : Les agonistes des récepteurs 5—HT₁ peuvent causer d'autres réactions angiospastiques que l'angiospasme coronarien. Des cas d'ischémie vasculaire périphérique ont été signalés par suite de l'administration d'agonistes des récepteurs 5—HT₁ (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ont également été signalés 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 des diarrhées sanglantes et des douleurs abdominales.

Hausse de la tension artérielle : Une importante hausse de la tension artérielle — comprenant la crise hypertensive — a été signalée en de rares occasions après administration d'un autre agoniste des récepteurs 5—HT₁ chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Dans de très rares cas, ces hausses de tension ont été associées à des manifestations cliniques importantes. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, d'angiospasme coronarien, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été signalés (voir CONTRINDICATIONS). Pour ce qui est des patients dont l'hypertension est maîtrisée, on doit administrer le zolmitriptan avec prudence, car on a observé des hausses passagères de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique dans un petit nombre de cas.

Une augmentation de 1 mmHg de la tension artérielle systolique et de 5 mmHg de la tension artérielle diastolique a été observée au cours des études pharmacodynamiques chez des volontaires ayant reçu une dose de 5 mg de zolmitriptan. Dans les essais sur la céphalée, les signes vitaux n'ont été pris que dans une petite étude menée dans un seul centre, auprès de malades hospitalisés. Aucun effet sur la tension artérielle n'a alors été remarqué. Par ailleurs, au cours d'une étude menée chez des sujets atteints d'une affection hépatique modérée ou grave, 7 patients sur 27 ont présenté une augmentation de 20 à 80 mmHg de la tension artérielle systolique ou diastolique après avoir reçu une dose de 10 mg de zolmitriptan. Une importante hausse de la tension artérielle générale — comprenant la crise hypertensive — a été signalée en de rares occasions après administration d'un agoniste des récepteurs 5—HT₁ chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. CCP-ZOLMITRIPTAN est contreindiqué chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir CONTRINDICATIONS).

Pharmacodépendance

Le risque que le zolmitriptan fasse l'objet d'abus n'a pas été évalué dans les essais cliniques.

Fonction hépatique

CCP-ZOLMITRIPTAN doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique légère ou modérée et, le cas échéant, la dose ne devrait pas dépasser 2,5 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactions immunitaires

Une réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) peut parfois se produire — quoique rarement — chez les patients recevant des agonistes des récepteurs 5— HT₁ tels que le zolmitriptan. De telles réactions peuvent menacer le pronostic vital ou être mortelles. En règle générale, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus probables chez les personnes qui ont des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes. Toutefois, compte tenu de la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisées, CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être administré à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5— HT₁ chimiquement apparentés (voir les manifestations indésirables sous PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles neurologiques

On doit prendre soin d'exclure la possibilité d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez les patients qui n'ont pas préalablement reçu de diagnostic de migraine ou qui ressentent une céphalée qui leur paraît inhabituelle. De rares cas ont été signalés où un patient a reçu un agoniste des récepteurs 5— HT₁ pour le traitement de céphalées graves qui, par la suite, se sont révélées être secondaires à une lésion neurologique évolutive. Dans le cas de patients récemment diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si aucune réponse n'est obtenue après la première dose de CCP-ZOLMITRIPTAN.

Convulsions : La prudence est de rigueur si l'on envisage d'administrer CCP-ZOLMITRIPTAN à des patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou qui présentent d'autres facteurs de risque qui abaissent le seuil de convulsions, comme des lésions cérébrales structurales.

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 par suite de 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. Par conséquent, si l'état clinique justifie l'administration d'un traitement concomitant par CCP-ZOLMITRIPTAN et un ISRS (p. ex., fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex., venlafaxine), on recommande de surveiller le patient de près, surtout au moment d'amorcer le traitement et lors de toute augmentation posologique. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent des changements de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), l'instabilité neurovégétative (p. ex., tachycardie, tension artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Ophthalmologie

Liaison aux tissus contenant de la mélanine : Chez des rats pigmentés ayant reçu une seule dose orale de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, le taux de radioactivité observé dans l'œil au bout de 7 jours — soit au moment de la dernière évaluation — équivalait à encore 75 % de la valeur observée 4 heures après l'administration du produit. Ce qui laisse croire que le zolmitriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. Or comme il pourrait y avoir, avec le temps, une accumulation de zolmitriptan dans les tissus riches en mélanine, il se peut que cet agent entraîne une toxicité dans ces tissus après utilisation prolongée. Cependant, aucun effet sur la rétine n'a été associé au traitement par le zolmitriptan dans aucune des études sur la toxicité. Bien qu'aucune surveillance systématique de la fonction visuelle n'ait été effectuée dans les essais cliniques, les médecins qui prescrivent du zolmitriptan doivent être informés de la possibilité d'effets ophtalmologiques à longue échéance, compte tenu de l'absence de recommandations spéciales concernant la surveillance ophtalmologique.

Toxicologie préclinique

Cancérogénicité : Des études sur le pouvoir carcinogène du médicament ont été effectuées chez le rat et la souris, animaux à qui l'on a administré par gavage des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Aucune incidence sur le type ou la fréquence des tumeurs n'a été observée chez la souris à la dose la plus élevée, soit à une exposition totale correspondant à environ 800 fois celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg chez l'être humain. Chez le rat mâle, l'exposition totale à laquelle cette dose a donné lieu était environ 3000 fois supérieure à celle observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg. Chez ces derniers cependant, on a constaté une augmentation de la fréquence d'hyperplasie des follicules thyroïdiens et ainsi que des adénomes bénins. Il a été ensuite démontré que ce phénomène était imputable à une augmentation de la clairance de la thyroxine causée par ces doses de zolmitriptan, lesquelles entraînaient une stimulation chronique de la thyroïde. Aucun effet sur le profil tumoral n'a été observé à la dose de 100 mg/kg/jour, posologie qui entraîne une exposition environ 800 fois supérieure.

Pouvoir mutagène : Le zolmitriptan s'est révélé mutagène dans le test d'Ames chez 2 souches de *Salmonella typhimurium* sur 5, mais seulement dans le cas où l'épreuve a été effectuée avec activation métabolique. Il ne s'est par ailleurs pas avéré mutagène dans un essai de mutation génique mené in vitro sur des cellules de mammifères (CHO/HGPRT). Le zolmitriptan s'est révélé dans un essai in vitro mené avec ou sans activation métabolique sur des lymphocytes humains. Le zolmitriptan ne s'est pas montré clastogène dans un test des micronoyaux effectué in vivo chez la souris. Le zolmitriptan ne s'est pas révélé génotoxique dans un essai de synthèse non programmée de l'ADN.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : Aucun effet délétère sur la fécondité ou la reproduction n'a été observé dans les études sur la reproduction menées chez des rats mâles et des rats femelles à des doses limitées par la toxicité.

Au cours d'études sur la reproduction, des rates et des lapines ont reçu du zolmitriptan — à des doses limitées par la toxicité maternelle — durant la période d'organogenèse. Une légère augmentation de la résorption précoce du fœtus a été observée chez les rates ayant reçu une dose orale de 1200 mg/kg/jour administrée par gavage — ce qui équivaut à une exposition totale 3000

à 5000 fois supérieures à celle qu'entraîne l'administration d'une dose unique de 10 mg chez l'être humain —, mais aucun effet sur les malformations fœtales n'a été constaté. À la dose de 400 mg/kg/jour, ce qui représente une exposition environ 1100 fois plus élevée chez la rate, on n'a remarqué aucun effet sur le fœtus. La dose maximale ayant pu être administrée aux lapines a été de 30 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition 30 à 40 fois supérieures à celle que produit chez l'être humain l'administration d'une dose unique de 10 mg. Ici encore, aucune incidence sur le fœtus n'a été observée.

L'innocuité du zolmitriptan n'a pas été déterminée pendant la grossesse chez la femme. On ne doit administrer CCP-ZOLMITRIPTAN aux femmes enceintes que si les avantages potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si le zolmitriptan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence si l'on envisage d'administrer CCP-ZOLMITRIPTAN à une femme qui allaite. Chez des rates ayant reçu du zolmitriptan pendant la période de lactation, les concentrations observées dans le lait maternel une heure après l'administration du produit étaient équivalentes aux concentrations plasmatiques, et quatre heures après, elles étaient quatre fois plus élevées.

Enfants (< 12 ans) L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Adolescents (12 à 17 ans) L'exposition générale au composé parent est sensiblement la même chez les adolescents et les adultes, mais l'exposition au métabolite actif est plus élevée chez les premiers (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été établies chez les patients de 12 à 17 ans. Par conséquent, l'emploi de CCP-ZOLMITRIPTAN n'est pas recommandé chez les adolescents.

Dans une étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo menée auprès de 696 adolescents migraineux (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, Populations et cas particuliers).

Personnes âgées (> 65 ans) L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été établies chez les personnes de plus de 65 ans. Le risque d'effet indésirable peut être plus élevé chez les personnes âgées, car il y a davantage de chances qu'elles souffrent d'insuffisance hépatique, qu'elles soient davantage exposées à la CP, et qu'elles connaissent des augmentations plus élevées de la tension artérielle. Les études cliniques ne comprenaient pas de patients de plus de 65 ans. Par conséquent, l'emploi de cet agent n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

États pathologiques particuliers :

CCP-ZOLMITRIPTAN doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'une affection susceptible de modifier l'absorption, le métabolisme ou l'élimination des médicaments, comme une insuffisance de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique).

Surveillance et tests de laboratoire

Que l'on sache, le zolmitriptan ne perturbe pas les résultats des tests de laboratoire courants employés en clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles cardiaques graves, dont certains ont entraîné la mort, sont déjà survenus après l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces effets sont extrêmement rares et la plupart ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Les accidents signalés comprenaient l'angiospasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRINDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Effets indésirables observés dans les études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques, il est possible que l'incidence d'effets indésirables qu'on y observe ne reflète pas celle que l'on observe dans la pratique. En outre, on ne devrait pas comparer l'incidence d'effets indésirables observée dans une étude donnée avec l'incidence observée dans une étude portant sur un autre médicament. Les renseignements fournis par les études cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables possibles et en évaluer approximativement l'incidence.

Les fréquences des effets indésirables sont présentées comme suit :

Effets très courants ($\geq 10\%$)

Effets courants ($\geq 1\%$, mais $< 10\%$)

Effets peu courants ($\geq 0,1\%$, mais $< 1\%$)

Effets rares ($\geq 0,01\%$, mais $< 0,1\%$)

Effets très rares ($< 0,01\%$)

Expérience issue des essais cliniques contrôlés du zolmitriptan

Effets indésirables typiques des agonistes des récepteurs 5— HT₁ : Comme c'est le cas pour d'autres agonistes des récepteurs 5 — HT₁, le zolmitriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses. Ces sensations sont susceptibles d'affecter n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs. Comme c'est le cas pour d'autres agonistes des récepteurs 5— HT₁, de très rares cas d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde ont été signalés.

Des cas d'augmentation passagère de la tension artérielle ont été signalés chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Dans de très rares cas, ces hausses de tension ont été associées à des manifestations cliniques importantes. Des cas isolés de douleur thoracique, d'œdème pulmonaire, d'angiospasme coronarien, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été observés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hausse de la tension artérielle).

De rares cas de réaction d'hypersensibilité, comprenant urticaire et œdème de Quincke, ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions immunitaires).

EXPÉRIENCE AVEC LES COMPRIMÉS DE ZOLMITRIPTAN

Innocuité à court terme : Lors d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1 673 patients ont reçu au moins une dose de zolmitriptan. Le tableau suivant (Tableau 1) présente les effets indésirables survenus lors de cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients atteints de migraine. Y figurent les effets observés plus fréquemment dans les groupes ayant reçu 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg de zolmitriptan que dans le groupe sous placebo, et qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 %. Les effets mentionnés proviennent de données recueillies dans des conditions ayant fait l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre d'essais cliniques chez des patients choisis soigneusement. Il est possible que les fréquences estimées ne reflètent pas celles observées dans des situations de pratique réelle ou dans d'autres essais cliniques, car les conditions d'utilisation, la façon de rapporter les observations et le type de patients traités peuvent être différents.

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

Tableau 1 : Effets indésirables observés lors de cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez plus de 1 % des patients ayant reçu du zolmitriptan pour le traitement d'une crise unique de migraine.

Nombre de patients	Placebo	Fréquence (%)		
		Zolmitriptan 1 mg (163)	Zolmitriptan 2.5 mg (498)	Zolmitriptan 5 mg (1012)
Symptômes potentiellement d'origine cardiaque				
Sensations* au cou/gorge/mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* à la poitrine/thorax	1,2	1,8	3,4	3,8
Sensations* dans les membres supérieurs	0,5	2,4	4,2	4,1
Palpitations	0,7	0	0,2	2,2
Autres systèmes de l'organisme				
<u>Système nerveux :</u>				
Étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
Nervosité	0,2	0	1,4	0,7
Somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
Troubles de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
Tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
Vertiges	0	0	0	1,5
Hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Système digestif :</u>				
Diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
Sècheresse buccale	1,7	4,9	3,2	3,2
Dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
Dysphagie	0	0	0	1,8

Tableau 1 : Effets indésirables observés lors de cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez plus de 1 % des patients ayant reçu du zolmitriptan pour le traitement d'une crise unique de migraine.

Nombre de patients	Placebo	Zolmitriptan 1 mg (163)	Zolmitriptan 2.5 mg (498)	Zolmitriptan 5 mg (1012)
	Fréquence (%)			
Nausées	3,7	3,7	9,0	6,2
Vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Effets divers :</u>				
Asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
Sensations* dans les membres (supérieurs et inférieurs)	0,7	0,6	0,4	1,6
Sensations* dans les membres inférieurs	0,7	1,2	0,4	1,8
Sensations* — endroit non précisé	5,2	4,9	5,8	9,2
Douleurs abdominales	1,7	1,2	0,6	1,3
Aggravation d'une réaction	1,0	1,2	1,0	0,7
Sensations* à la tête/visage	1,7	6,7	8,6	10,9
Myalgie	0,2	0	0,2	1,3
Myasthénie	0,2	0	0,6	1,9
Dyspnée	0,2	0,6	0,2	1,2
Rhinite	0,2	1,2	1,2	0,9
Transpiration	1,2	0	1,6	2,5
Dysgueusie	0,5	2,5	0,6	0,7

* Le terme sensation englobe les effets indésirables ressentis sous forme de douleur, de gêne, de pression, de lourdeur, d'oppression, de sensation de chaleur ou de brûlure, de picotements et la paresthésie

Le zolmitriptan est généralement bien toléré. Quelle que soit la dose, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et spontanément résolutifs. Le sexe, le poids, l'âge des patients, l'utilisation de médicaments prophylactiques ou la présence d'aura n'ont pas affecté la fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'impact de la race sur la fréquence des effets indésirables.

Innocuité à long terme : Dans le cadre d'une étude ouverte à long terme dans laquelle les patients étaient autorisés à traiter de multiples crises de migraine sur une période pouvant aller jusqu'à un an, 8 % d'entre eux (167 sur 2058) se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable. Dans cette étude, les migraines pouvaient être traitées avec une dose unique de 5 mg de zolmitriptan, ou avec une première dose de 5 mg suivie d'une seconde dose de 5 mg si nécessaire (5 + 5 mg). Les effets indésirables les plus courants (se produisant à une fréquence d'au moins 5 %) observés aux doses de 5 mg et 5 + 5 mg sont respectivement les suivants, par ordre décroissant de fréquence : sensations* au cou/gorge (16 %, 15 %), sensations* à la tête/visage (15 %, 14 %), asthénie (14 %, 14 %), sensations* à un endroit non précisé (12 %, 11 %), sensations* dans les membres (11 %, 11 %), nausées (12 %, 8 %), étourdissements (11 %, 9 %), somnolences (10 %, 10 %), sensations* à la poitrine/thorax (7 %, 7 %), sécheresse buccale (4 %, 5 %), et hyperesthésie (5 %, 4 %). En raison de l'absence d'un groupe placebo dans cette

étude, le lien de causalité entre le zolmitriptan et ces effets ne peut être déterminé avec certitude. (*Voir la note au bas du Tableau 1). L'innocuité à long terme de la dose de 2,5 mg n'a pas été évaluée dans cette étude.

Autres réactions : Les effets indésirables les moins fréquemment signalés sont présentés ci-dessous. Étant donné que les rapports prennent en compte des effets observés lors d'études ouvertes et non contrôlées, le lien de causalité entre le zolmitriptan et ces réactions ne peut pas être déterminé avec certitude. De plus, compte tenu de la variabilité concernant le signalement des effets indésirables, de la terminologie employée pour les décrire, etc., la pertinence des estimations quantitatives de fréquence est limitée. La fréquence des effets indésirables est calculée en divisant le nombre de patients (n = 4027) qui ont utilisé le zolmitriptan et qui ont signalé une réaction par le nombre total de patients auxquels on a administré le médicament. Tous les effets indésirables signalés sont présentés, à l'exception de ceux qui figurent déjà dans le tableau précédent, de ceux trop généraux pour être utiles et de ceux n'étant vraisemblablement pas associés à l'utilisation du médicament. Les effets indésirables ont été classés d'après les systèmes de l'organisme et sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Sensation atypique : Cas peu fréquents d'hyperesthésie.

Généralités : Cas peu fréquents de réactions allergiques, de frissons, d'œdème du visage, de fièvre, de malaises et de photosensibilité.

Système cardiovasculaire : Cas peu fréquents d'arythmies, d'hypertension et de syncope. Rares cas de bradycardie, d'extrasystoles, d'hypotension orthostatique, d'allongement de l'intervalle QT et de thrombophlébite. Rares cas de tachycardie, de palpitations et d'élévation passagère de la tension artérielle générale chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hausse de la tension artérielle).

Système digestif : Cas peu fréquents d'augmentation de l'appétit, d'œdème de la langue, d'œsophagite, de gastroentérite, d'anomalies de la fonction hépatique et de soif. Rares cas d'anorexie, de constipation, de gastrite, d'hématémèse, de pancréatite, de méléna et d'ulcère.

Système sanguin : Cas peu fréquents d'ecchymoses. Rares cas de cyanose, de thrombocytopénie, d'éosinophilie et de leucopénie.

Métabolisme : Cas peu fréquents d'œdème. Rares cas d'hyperglycémie et d'augmentation de la phosphatase alcaline.

Appareil locomoteur : Cas peu fréquents de douleurs dorsales, de crampes dans les jambes et de ténosynovite. Rares cas d'arthrite, de tétanie et de contractions musculaires.

Système nerveux : Cas peu fréquents d'agitation, d'anxiété, de dépression, de labilité émotionnelle et d'insomnie. Rares cas d'akathisie, d'amnésie, d'apathie, d'ataxie, de dystonie, d'euphorie, d'hallucinations, d'ischémie cérébrale, d'hyperkinésie, d'hypotonie, d'hypertonie, d'irritabilité et de céphalées.

Système respiratoire : Cas peu fréquents de bronchite, de bronchospasmes, d'épistaxis, de hoquet, de laryngite et de bâillements. Rares cas d'apnée et d'altération de la voix.

Peau : Cas peu fréquents de prurit et d'éruptions cutanées. Rares cas d'urticaire et d'œdème de Quincke.

Système sensoriel : Cas peu fréquents de xérophtalmie, de douleurs oculaires, d'hyperacousie, d'otalgie, de parosmie et d'acouphène. Rares cas de diplopie et de larmoiement.

Système génito-urinaire : Cas peu fréquents d'hématurie, de cystite, de polyurie, de pollakiurie et de miction impérieuse. Rares cas de fausse couche et de dysménorrhée.

Ensemble des résultats des essais cliniques

À l'exception des effets indésirables ci-après, qui ont été signalés à une fréquence plus élevée, les effets indésirables mentionnés ci-dessus ont été signalés à la fréquence précisée dans un regroupement de 51 études ouvertes et contrôlées par placebo. Au total, 17 301 patients souffrant de migraine ont été traités avec du zolmitriptan. Les effets indésirables ont été classés d'après les systèmes de l'organisme et sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Troubles cardiaques : Cas peu fréquents de tachycardie.

Troubles gastro-intestinaux : Cas fréquents de dysphagie.

Troubles du système nerveux : Cas fréquents de céphalée.

Troubles vasculaires : Cas peu fréquents de hausse transitoire de la tension artérielle générale.

Cas fréquents de sensations de lourdeur, d'oppression, de douleur ou de pression dans la gorge, le cou, les membres ou la poitrine, en accord avec ceux mentionnés dans le Tableau 1.

Effets indésirables du médicament chez les populations particulières

Adolescents (12 à 17 ans)

Le Tableau 2 présente les effets indésirables observés lors d'une étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo, menée chez 696 adolescents souffrants de migraines et âgés de 12 à 17 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Tableau 2	Effets indésirables observés chez plus de 1% des adolescents traités avec CCP-ZOLMITRIPTAN dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo.			
	Pourcentage de patients			
	ZOLMITRIPTAN			
Système et effets indésirables (Termes COSTART)	Placebo (N=176)	2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
Système cardiovasculaire				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitations	0	0	1,1	0
Organisme entier				
Oppression	1,1	2,9	5,7	11,2
Asthénie	1,1	1,8	1,1	5,1
Douleurs	0	1,8	1,7	5,1
Douleurs cervicales	0	0,6	1,7	3,4

Effets indésirables observés chez plus de 1% des adolescents traités avec CCP-ZOLMITRIPTAN dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo.

Tableau 2

Système et effets indésirables (Termes COSTART)	Pourcentage de patients			
	ZOLMITRIPTAN			
	Placébo (N=176)	2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
Douleurs abdominales	0,6	1,2	0	1,7
Maux de tête	0	1,2	2,9	1,1
Malaises	0	0	2,3	0,6
Sensations de pression	0	1,8	0,6	0,6
Raideurs	0	0	0,6	2,8
Lourdeurs	1,1	0,6	0	1,1
Système digestif				
Nausées	1,1	5,8	2,9	7,9
Vomissements	1,1	0,6	1,7	4,5
Sècheresse buccale	0,6	1,8	1,1	1,1
Système nerveux				
Étourdissements	2,3	4,7	4,6	9,0
Paresthésies	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
Tremblements	0	0	0	1,7
Hyperesthésie	0	0	0	1,1
Système respiratoire				
Pharyngite	0,6	2,9	2,3	1,7
Dyspnée	0,6	0	1,1	0,6
Appareil locomoteur				
Myalgies	0	0	1,1	0,6
Peau et annexes cutanées				
Transpiration	0	0	0	1,7
Système sensoriel				
Douleurs oculaires	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 observés au cours des essais cliniques du zolmitriptan, les effets indésirables suivants ont été signalés après sa commercialisation par des patients traités un peu partout dans le monde. On ne dispose pas de données suffisantes pour en estimer la fréquence ou établir un lien de causalité avec le médicament.

Des effets indésirables graves ont été observés lors de la surveillance postcommercialisation suite à la prise de comprimés de zolmitriptan. Ces effets sont extrêmement rares et la plupart ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Les effets rapportés sont des spasmes coronariens, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (voir CONTRINDICATIONS, MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS).

La dysphagie a été fréquemment signalée suite à la prise de zolmitriptan après sa commercialisation.

Comme c'est le cas pour d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, de très rares cas d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes et de manifestations ischémiques intestinales ont été signalés, dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique, l'infarctus splénique ou la nécrose intestinale qui peuvent se présenter sous forme de diarrhées sanglantes ou de douleurs abdominales.

L'expérience acquise après la commercialisation d'autres triptans comprend un nombre limité de rapports faisant état d'effets indésirables cliniquement graves survenus chez des enfants (moins de 12 ans) et des adolescents (12 à 17 ans), et qui s'apparentent aux effets signalés comme rares chez les adultes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle : Il a été reporté que les médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle causent des réactions angiospastiques prolongées. Comme il est théoriquement possible que ces effets soient additifs, la prise de médicaments contenant de l'ergot de seigle et de médicaments de même type (comme la dihydroergotamine, le methysergide et le zolmitriptan) à moins de 24 heures d'intervalle est contraindiquée (voir CONTRINDICATIONS).

Autres agonistes des récepteurs 5— HT₁ : L'administration de zolmitriptan avec d'autres agonistes des récepteurs 5 — HT₁ chez les personnes souffrant de migraines n'a pas fait l'objet d'études. Comme il est théoriquement possible que le risque d'angiospasm coronarien augmente avec l'administration concomitante d'un autre agoniste des récepteurs 5— HT₁, la prise de ces médicaments à moins de 24 heures d'intervalle est contraindiquée (voir CONTRINDICATIONS).

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Chez un nombre limité de sujets ayant reçu deux fois par jour durant une semaine 150 mg de moclobémide, un inhibiteur spécifique de la MAO-A, l'ASC et la C_{max} du zolmitriptan ont augmenté d'environ 26 %, tandis que l'ASC et la C_{max} du métabolite actif N-déméthylé ont triplé. L'administration de sélégiline, un inhibiteur sélectif de la MAO-B, à raison de 10 mg/jour pendant une semaine, n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan et du métabolite actif N-déméthylé. La spécificité de la sélégiline diminue avec l'augmentation des doses et varie d'un patient à l'autre. Par conséquent, l'administration concomitante de zolmitriptan chez des patients prenant des inhibiteurs est contraindiquée (voir CONTRINDICATIONS).

Cimétidine et autres inhibiteurs de l'enzyme CYP 1A2 : Après administration de cimétidine, un inhibiteur général du cytochrome P450, la demi-vie et l'ASC du zolmitriptan et de son métabolite actif ont à peu près doublé. Les patients qui prennent de la cimétidine ne doivent pas dépasser 5 mg de zolmitriptan par période de 24 heures. D'après le profil général des interactions

médicamenteuses, une interaction avec les inhibiteurs spécifiques du CYP 1A2 n'est pas exclue. Par conséquent, il est recommandé de réduire la dose de la même façon avec des composés de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (p. ex., la ciprofloxacine). Aucune variation cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du zolmitriptan et de son métabolite actif n'a été observée suite à l'administration de rifampicine.

Contraceptifs oraux : Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques provenant de diverses 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. Chez les femmes prenant des contraceptifs oraux, il a été constaté que la C_{max} et l'ASC du zolmitriptan étaient respectivement supérieures de 30 % et de 50 % et que le T_{max} était retardé de 30 minutes. L'effet du zolmitriptan sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été étudié.

Propranolol : L'administration d'une dose de propranolol de 160 mg/jour pendant 1 semaine a entraîné une augmentation de 50 % de la C_{max} et de l'ASC du zolmitriptan. La C_{max} et l'ASC du métabolite N-déméthylé ont été réduites respectivement de 30 % et de 15 %. L'administration concomitante de propranolol et de zolmitriptan n'a produit aucun effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine :

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés suite 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).

L'administration orale d'un prétraitement de quatre semaines de fluoxétine (20 mg/jour) a eu d'effet ni sur la pharmacocinétique du zolmitriptan, ni sur la tension artérielle. Les effets du zolmitriptan sur le métabolisme de la fluoxétine n'ont pas été évalués.

Acétaminophène : L'administration concomitante de doses uniques de 10 mg de zolmitriptan et de 1 g d'acétaminophène n'a eu aucun effet important sur la pharmacocinétique du zolmitriptan. Le zolmitriptan a réduit l'ASC et la C_{max} de l'acétaminophène respectivement de 11 % et de 31 %, et il a retardé de 1 heure son T_{max} .

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

Les énoncés généraux suivants s'appliquent à toutes les formes posologiques du zolmitriptan.

CCP-ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan) est recommandé uniquement dans le traitement des crises de migraine aiguë. CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé à titre prophylactique :

Chez l'adulte, la dose initiale de CCP-ZOLMITRIPTAN recommandée est de 2,5 mg (voir les formes posologiques individuelles sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Si le mal de tête revient, il est possible d'administrer 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. La dose cumulative totale ne doit pas dépasser 10 mg par période de 24 heures.

Les essais contrôlés n'ont pas établi si la prise d'une seconde dose est efficace lorsque la première ne l'a pas été.

L'innocuité du zolmitriptan destiné à traiter plus de 3 migraines sur une période d'un mois n'a pas encore été établie.

Insuffisance hépatique : La clairance du zolmitriptan est plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, et certains d'entre eux présentent une élévation importante de la tension artérielle. Il est recommandé d'utiliser une faible dose ($\leq 2,5\text{ mg}$) et de surveiller la tension artérielle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique).

Hypertension : CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave. Les patients atteints d'hypertension faible ou modérée doivent être traités avec prudence et recevoir la plus faible dose faisant preuve d'efficacité.

Cimétidine et autres inhibiteurs de l'enzyme CYP 1A2 : Les patients qui prennent de la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du CYP 1A2 ne doivent pas dépasser la dose de 5 mg de NAT-CCP-ZOLMITRIPTAN par période de 24 heures (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes : Chez l'adulte, la plus petite dose unique de CCP-ZOLMITRIPTAN faisant preuve d'efficacité est de 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. Une dose de 1 mg peut être approximativement obtenue en brisant en deux un comprimé de 2,5 mg.

Des essais cliniques contrôlés ont révélé que des doses uniques de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg de zolmitriptan (comprimés ordinaires) sont efficaces dans le traitement de la migraine aiguë. La comparaison directe des doses de 2,5 et de 5 mg a montré que la dose de 5 mg apportait peu d'avantages additionnels et entraînait plus d'effets secondaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 1 et Partie II : ESSAIS CLINIQUES, Tableau 3).

Administration

Les comprimés de CCP-ZOLMITRIPTAN doivent être avalés avec de l'eau.

SURDOSAGE

Aucune expérience de surdosage clinique n'a été réalisée. 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 étant de 2,5 à 3 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), la surveillance des patients doit être poursuivie pendant au moins 15 heures après le surdosage ou aussi longtemps que les symptômes ou les signes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du zolmitriptan. En cas d'intoxication grave, il est recommandé de surveiller le patient dans une unité de soins intensifs, de veiller à ce que ses voies

respiratoires soient dégagées, de lui fournir une oxygénation et une ventilation adéquates et enfin de soutenir sa fonction cardiovasculaire.

L'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques du zolmitriptan n'est pas connu.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action et la pharmacodynamie

Le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs de la 5—hydroxytryptamine₁ (5-HT_{1B/1D}). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et une affinité modeste pour les récepteurs 5-HT_{1A}. D'après les essais sur la liaison de radioligands, le zolmitriptan ne possède ni affinité, ni activité pharmacologique pour les récepteurs 5—HT₂, 5—HT₃, 5—HT₄, alpha₁, alpha₂, beta₁ adrénergique, les récepteurs histaminiques H₁ et H₂, les récepteurs muscariniques ainsi que les récepteurs D₁ et D₂. Le métabolite N-déméthylé du zolmitriptan possède également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} et une affinité modeste pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

Il est possible que les symptômes associés à la migraine découlent de l'activation du système trigémino-vasculaire, laquelle provoque une vasodilatation locale des vaisseaux intracrâniens 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]. L'activité thérapeutique 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 artérioveineuses, ainsi que sur les nerfs sensitifs du système trigéminal. Ces effets entraînent une vasoconstriction des vaisseaux intracrâniens et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité : Chez l'homme, le zolmitriptan est absorbé rapidement et facilement (au moins 64 %) après administration par voie orale, et la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 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 chez les patients masculins et féminins, l'ASC₀₋₄ et la C_{max} moyennes du zolmitriptan diminuent respectivement de 40 % et 25 %, et le T_{max} moyen est retardé de 30 minutes par rapport aux valeurs observées chez les mêmes sujets en dehors des périodes de migraine.

Cinétique plasmatique et élimination du médicament : Chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique du produit, la cinétique du zolmitriptan est linéaire dans l'intervalle posologique de 2,5 à 50 mg.

Distribution : Le volume de distribution apparent moyen est de 7,0 L/kg. La liaison du zolmitriptan aux protéines plasmatiques est de 25 % lorsque les concentrations se situent entre 10 et 1000 ng/L.

Rien n'indique que l'administration répétée de doses allant jusqu'à 10 mg entraîne une accumulation de zolmitriptan.

Métabolisme et excrétion : Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par biotransformation hépatique suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. Les enzymes responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore complètement caractérisées. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan est d'environ 2,5 à 3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne du zolmitriptan est de 31,5; le sixième de celle-ci est attribuable à la clairance rénale. La clairance rénale étant supérieure au taux de filtration glomérulaire, on suppose qu'il y a sécrétion tubulaire rénale.

Dans le cadre d'une étude au cours de laquelle des volontaires sains ont reçu une dose orale de zolmitriptan radiomarké, 64 % du ¹⁴C-zolmitriptan a été excrété dans l'urine, et 30 % dans les fèces. Environ 8% de la dose a été retrouvée telle quelle dans l'urine.

L'acide indolacétique et le métabolite N-oxydé, qui sont tous deux inactifs, représentaient respectivement 31 % et 7 % de la dose, tandis que le métabolite actif N-déméthylé représentait 4 % de la dose.

La transformation du zolmitriptan en métabolite actif N-déméthylé se produit de manière telle, que la concentration du métabolite équivaut à peu près aux deux tiers de celle du zolmitriptan. Étant donné que l'activité du métabolite N-déméthylé sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} est de 2 à 6 fois plus puissante que celle de la molécule mère, le métabolite contribue fortement à l'effet global après administration du zolmitriptan. La demi-vie du métabolite actif N-déméthylé est de 3 heures et le T_{max} est d'environ 2 à 3 heures.

Populations et cas particuliers

Adolescents (12 à 17 ans) Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, l'exposition générale à la molécule mère observée chez les adolescents ayant reçu une dose unique de 5 mg de zolmitriptan n'était pas sensiblement différente de celle observée chez les adultes. Toutefois, les concentrations plasmatiques du métabolite actif étaient significativement plus élevées (40 à 50 %) chez les adolescents que chez les adultes.

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

Sexe : Les concentrations plasmatiques moyennes du zolmitriptan sont jusqu'à 1,5 fois plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Race : L'effet de la race sur la pharmacocinétique du zolmitriptan n'a pas été évalué systématiquement. Une analyse rétrospective de données pharmacocinétiques provenant de sujets japonais et de sujets de race blanche n'a révélé aucune différence importante.

Insuffisance hépatique : Une étude destinée à évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du zolmitriptan a révélé que, par rapport aux valeurs observées chez les volontaires sains, l'ASC et la C_{max} augmentent respectivement de 94 % et de 50 % chez les patients présentant une hépatopathie modérée, et de 226 % et de 47 % chez les patients ayant une atteinte hépatique grave. L'exposition au métabolite actif N-déméthylé et aux autres métabolites diminue. En ce qui concerne le métabolite N-déméthylé, l'ASC et la C_{max} ont diminué de 33 % et de 44 % chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée, et de 82 % et de 90 % chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) du zolmitriptan est de 4,7 heures chez les volontaires sains, de 7,3 heures chez les patients présentant une maladie hépatique modérée et de 12 heures chez ceux dont l'affection est grave. Pour le métabolite N-déméthylé, les valeurs correspondantes de la $t_{1/2}$ sont respectivement de 5,7 heures, 7,5 heures et 7,8 heures.

Sur 27 patients présentant une insuffisance hépatique, sept (4 atteints d'une hépatopathie modérée et 3 d'une hépatopathie grave) ont connu une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique et/ou diastolique après avoir reçu une dose de 10 mg. Le zolmitriptan doit être administré avec prudence chez les sujets atteints de maladie hépatique modérée ou sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Comparée à celle des sujets normaux ($\text{ClCr} \geq 70 \text{ mL/min}$), la clairance du zolmitriptan administré par voie orale accuse une diminution de 25 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($\text{ClCr} \geq 5 - \leq 25 \text{ mL/min}$). Aucune variation importante de la clairance du zolmitriptan n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} \geq 26 - \leq 50 \text{ mL/min}$).

Hypertension : Aucune différence n'a été notée entre la pharmacocinétique du zolmitriptan observée chez des sujets légèrement ou modérément hypertendus et celle observée chez les témoins normotendus. Dans cette étude menée chez un nombre restreint de patients, la faible augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique (environ 3 mm Hg) observée chez les sujets atteints d'hypertension légère ou modérée était la même que celle des témoins normotendus.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés de CCP-ZOLMITRIPTAN doivent être conservés à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONDITIONNEMENT

CCP-ZOLMITRIPTAN à 2,5 mg : comprimés de couleur jaune pâle, ronds, pelliculés, portant la mention « NATCO 2.5 » sur un côté et lisse de l'autre côté. Disponible en flacons de 100 et 1000 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Composition

Comprimés de CCP-ZOLMITRIPTAN

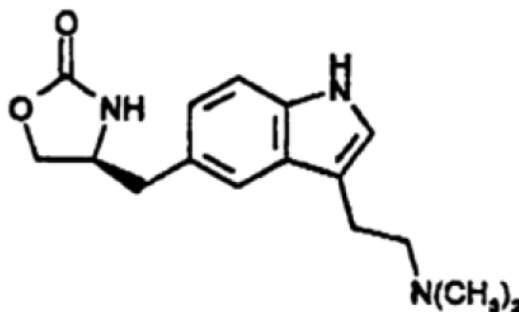
Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient : hypromellose, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

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 :	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂
Masse moléculaire :	287,36 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Poudre blanche ou presque blanche
Solubilité :	légèrement soluble dans l'eau (1,3 mg/mL à 25° C), acide chlorhydrique 0,1M (33 mg/mL à 25 °C)
pKa :	9,64 ± 0,01
Coefficient de partage :	Log KD(octan-1-ol/eau) = -1,0
Point de fusion :	136 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de bioéquivalence

Étude avec répartition aléatoire, à double insu, équilibrée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique, à double permutation, comparant la bioéquivalence des comprimés de Zolmitriptan dosés à 2,5 mg de ICellChem Pharmaceuticals Inc., Canada avec des comprimés de ZOMIG[®] (Zolmitriptan) dosés à 2,5 mg de AstraZeneca Canada inc., administrés à 25 sujets humains adultes en santé et à jeun (sujets de l'essai clinique masculins). Les produits d'essai et de référence ont été administrés en une dose de 1 x 2,5 mg.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)					
Paramètre	Essai*	Référence [†]	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %	
				Inférieure	Supérieure
ASC _{0-t} (pg.h/mL)	32546,02 34903,77 (38,29)	30532,56 32680,96 (36,62)	106,93	101,11	113,08
ASC _{0-∞} (pg.h/mL)	33857,69 36208,20 (37,31)	31773,54 33932,34 (35,93)	106,89	101,49	112,58
C _{max} (pg/mL)	6138,57 6550,23 (37,97)	5841,55 6399,85 (43,16)	105,91	95,40	117,58
T _{max} [§] (h)	1,91 (60,02)	1,79 (75,08)			
T _½ (h) [§]	3,41 (29,42)	3,44 (32,88)			

* CCP-ZOLMITRIPTAN, par CellChem Pharmaceuticals inc.

[†] Zomig®, fabriqué par AstraZeneca Canada inc., Canada (acheté au Canada)

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (%CV) uniquement

L'efficacité du zolmitriptan n'est pas affectée par la présence d'aura et n'a pas de lien avec la durée de la céphalée avant le traitement, les menstruations, le sexe, l'âge ou le poids du patient, les nausées ressenties avant le traitement ou l'utilisation concomitante d'antimigraigneux prophylactiques d'usage courant.

COMPRIMÉS DE ZOLMITRIPTAN

L'efficacité des comprimés de zolmitriptan dans le traitement des crises de migraine aiguë a été évaluée dans cinq études à répartition aléatoire et double insu contrôlées par placebo, dont deux ont utilisé une dose de 1 mg, deux ont utilisé une dose de 2,5 mg et quatre ont utilisé une dose de 5 mg. Dans toutes les études, les effets du zolmitriptan ont été comparés à ceux d'un placebo dans le traitement d'une crise de migraine unique. Toutes les études ont utilisé la préparation commercialisée. L'étude n° 1 a été menée dans un unique centre et le traitement des migraines a eu lieu en clinique. Dans le cas des autres études, les patients ont traité leur migraine en tant que consultants externes. Dans l'étude n° 4, les patients qui avaient déjà fait usage de sumatriptan n'ont pas été admis. Il n'y a pas eu d'exclusion de la sorte dans les autres études. Dans les cinq études, les patients étaient principalement de sexe féminin (82 %), de type caucasien (97 %), et avaient en moyenne 40 ans (12 à 65 ans). Les patients ont reçu comme consigne de traiter une migraine dont la douleur allait de modérée à intense. La réponse au traitement de la migraine, définie comme une réduction de la douleur grave ou modérée à une d'intensité plus légère ou nulle, a été évaluée à 1 heure, 2 heures, et, dans la plupart des études, 4 heures après l'administration du médicament. Les symptômes associés tels que les nausées, la photophobie et la phonophobie ont également été évalués. La persistance de la réponse a été évaluée jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament. Les patients étaient autorisés à prendre une deuxième dose de zolmitriptan ou un autre médicament 2 à 24 heures après la dose initiale pour traiter les maux de tête persistants et récurrents. La fréquence de ces traitements additionnels et le moment où les doses ont été prises ont également été enregistrés.

Le Tableau 3 présente les résultats quant à l'efficacité des comprimés de zolmitriptan de cinq essais contrôlés par placebo, dont quatre étaient multicentriques. Le pourcentage de patients dont la douleur était soulagée (degré 1/0) 2 heures après le traitement (critère d'évaluation primaire) était nettement plus élevé chez les patients recevant du zolmitriptan que chez les patients sous placebo, pour toutes les doses. Dans l'étude n° 3, pour laquelle les doses de 1 mg, 2 mg et 5 mg ont été directement comparées les unes avec les autres, la proportion de patients dont la douleur était soulagée 2 heures après le traitement était nettement plus élevée dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée (2,5 mg ou 5 mg) que dans le groupe ayant reçu la dose de 1 mg. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe ayant reçu la dose de 2,5 mg et celui ayant reçu la dose de 5 mg pour le critère d'évaluation primaire du soulagement de la douleur (degré 1/0) 2 heures après la prise du médicament. Aucune différence n'a été observée non plus lors des évaluations ultérieures.

Tableau 3 Pourcentage de patients (population en intention de traitement) dont la douleur était soulagée (degré 1/0) 2 heures après la prise du médicament.

Étude	Heure Après la prise	Placébo	Comprimé de CCP-ZOLMITRIPTAN (dose en mg)		
		%	1	2,5	5
			(N=)	(N=)	(N=)
1	2	15 (N=20)	27 (N=22)	-	62 [†] (N=21)
2	2	21 (N=99)	-	-	61 (N=213)
3	2	32 (N=140)	50 [†] (N=141)	63 ^{†**} (N=298)	65 ^{†**} (N=280)
4	2	44 (N=56)	-	-	59 ^B (N=498)
5	2	36 (N=101)	-	62 [†] (N=200)	-

* p≤ 0,05 en comparaison avec le placebo

** p≤ 0,01 en comparaison avec la dose de 1 mg

† p≤ 0,01 en comparaison avec le placebo - = Non évalué

• Le soulagement de la douleur est défini comme une réduction de céphalées passant d'un degré 3 ou 2 (sévéres ou modérées) à un degré 1 ou 0 (légères ou nulles)

Dans l'étude n° 3, la proportion de patients dont la douleur était entièrement soulagée 2 heures après le traitement était significativement plus importante chez ceux ayant reçu les comprimés de zolmitriptan à la dose de 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg que chez ceux ayant reçu le placebo.

Parmi les patients souffrant de photophobie, de phonophobie et de nausées, il a été observé après le traitement une diminution de ces symptômes chez les patients ayant reçu le zolmitriptan comparé à ceux ayant reçu le placebo.

Les patients ont été autorisés à prendre une seconde dose du traitement à l'étude ou d'un autre médicament, 2 à 24 heures après la dose initiale, afin de soulager la douleur. Sur cette période de 24 heures après l'administration de la dose initiale du médicament à l'étude, la probabilité de prise d'un autre médicament ou d'une deuxième dose de zolmitriptan pour soulager une migraine était plus faible dans les groupes sous zolmitriptan que dans le groupe sous placebo. Dans le cas des patients ayant reçu la dose de 1 mg, la probabilité d'utilisation d'une deuxième dose était égale à la probabilité observée chez les patients sous placebo, mais supérieure à celle observée dans les groupes ayant reçu une dose de 2,5 mg ou de 5 mg.

Dans le cadre d'une étude ouverte destinée à évaluer l'innocuité à long terme du zolmitriptan, des patients ont traité de multiples migraines par la prise de doses de 5 mg durant un an. Au total, 31 579 crises ont été traitées pendant l'étude (15 crises traitées en moyenne pour chaque patient). Selon les résultats d'une analyse des patients ayant traité au moins 30 crises modérées ou intenses (n = 233), le taux de réponse au médicament au bout de 2 heures se maintient avec l'administration répétée du zolmitriptan.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

In vitro : D'après les résultats d'études utilisant la liaison de radioligands et les tissus intacts isolés, le zolmitriptan est un agoniste partiel sélectif des récepteurs 5-HT₁ présentant une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1D} (pK_i = 9.2) et 5-HT_{1B} (pK_i = 8.2) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} (pK_i = 7,0). Le zolmitriptan ne possède ni affinité, ni activité pharmacologique pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, alpha₁, alpha₂, beta₁ adrénergique, les récepteurs histaminiques H₁ et H₂, les récepteurs muscariniques ainsi que les récepteurs D₁ et D₂.

In vivo : Chez l'animal anesthésié, le zolmitriptan (0,3 - 100 µg/kg i.v.) produit une réduction soutenue de façon dose dépendante de la conductance des artères carotides et du débit sanguin au sein de celles-ci (DE₅₀ : 2,9 µg/kg chez le chien et 1,1 µg/kg chez le chat). Cela témoigne d'une constriction des anastomoses artérioveineuses crâniennes, avec une très faible contribution de la circulation extracrânienne. Aucune réduction équivalente de la conductance des vaisseaux cérébraux et du débit sanguin n'a été observée chez ces animaux. Chez le chat anesthésié, le zolmitriptan, aux doses de 30 et 100 µg/kg i.v., a inhibé la libération du peptide du gène de la calcitonine en réponse à la stimulation électrique du ganglion trigéminal. L'effet de la stimulation du ganglion trigéminal sur le peptide vasoactif intestinal a également été atténué, 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 de façon dose dépendante de l'extrasation neurogène de protéines plasmatiques dans la dure-mère ipsilatérale après stimulation électrique du ganglion trigéminal.

À des doses plus élevées (>100 µg/kg), le zolmitriptan a entraîné certains effets cardiovasculaires généraux (notamment une augmentation, variable d'un animal à l'autre et sans grand rapport avec la dose, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez les animaux conscients). Ces effets généraux furent propres à l'espèce et modifiés par l'anesthésie. À l'exception de son action vasoconstrictrice sélective sur les lits vasculaires alimentés par l'artère carotide, le zolmitriptan n'a eu, à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg, que peu ou pas d'effet sur les autres lits vasculaires généraux importants, comme la circulation coronarienne et la circulation pulmonaire. Il n'y a que chez le chien que le zolmitriptan a également provoqué une vasoconstriction de façon dose-dépendante dans le système vasculaire rénal.

Le zolmitriptan a provoqué certains 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 fut propre à l'espèce.

Le zolmitriptan n'a produit aucun effet autonome général, mais à faibles doses (de 3 à 100 µg/kg i.v.), il a eu un effet sélectif sur l'innervation sympathique du réseau vasculaire carotidien, compatible avec son activité agoniste sur les 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). De même, il n'a entraîné aucun effet important sur la fonction rénale ou la durée du sommeil induit par les barbituriques.

Chez l'être humain, le métabolisme du zolmitriptan entraîne la formation d'un dérivé actif N-déméthylé (voir Partie I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Ce métabolite a présenté la même spécificité pharmacologique que la molécule mère, mais est de 2 à 6 fois plus puissant sur les récepteurs 5-HT_{1D}. Le profil cardiovasculaire du métabolite est qualitativement le même que celui de zolmitriptan.

Pharmacocinétique

L'administration orale de zolmitriptan chez la souris, le rat, le lapin et le chien a donné lieu à une absorption rapide d'un dérivé radiomarqué. La C_{max} a été atteinte dans l'heure qui a suivi l'administration. Chez le rat, la C_{max} a été atteinte au bout de 30 minutes, et un second pic a été observé 3 heures après l'administration de la dose, tant chez les mâles que chez les femelles. Après l'administration intraveineuse, un second pic n'a pas été observé, probablement la conséquence d'une plus faible absorption continue dans le tube digestif. Les valeurs de biodisponibilité orale, 50 % chez la souris (10 mg/kg), 41 % chez le rat (10 mg/kg), 25 % chez le lapin (10 mg/kg) et 79 % chez le chien (2 mg/kg), suggèrent un important effet de premier passage, en particulier chez le lapin. Chez l'homme, l'absorption est d'au moins 64 % après l'administration orale, et la biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère avoisine les 40 %.

Le zolmitriptan est éliminé rapidement du plasma chez toutes les espèces animales, avec une t_{1/2} qui se situe entre 1 et 2 heures. Il n'y a pas de différence apparente selon le sexe ou la voie d'administration. Chez l'homme, la t_{1/2} est de 2,5 à 3 heures.

L'exposition observée au cours des études toxicologiques a augmenté généralement de manière linéaire avec la dose. Les paramètres pharmacocinétiques observés après administration de doses multiples étaient semblables à ceux mesurés après administration d'une dose unique. Toutefois, chez le rat, l'exposition au zolmitriptan et au métabolite acide indole-acétique a augmenté progressivement au cours des 52 premières semaines d'administration prolongée, puis a diminué au cours des semaines 78 et 104. Concernant la tératologie, l'exposition au zolmitriptan et aux métabolites observée chez les rates gravides et celle observée chez les rates non gravides ne différait pas sensiblement l'une de l'autre. Toutefois, chez les lapines, il semble que l'exposition ait augmenté durant la période d'administration. Chez le chien, l'exposition au métabolite N-oxydé a légèrement varié suite à l'administration prolongée, accusant une augmentation par rapport à l'exposition au zolmitriptan.

La distribution tissulaire du zolmitriptan a été étudiée chez le rat albinos et le rat pigmenté. Les taux les plus élevés ont été trouvés dans le foie, les reins et les tissus glandulaires. Une fraction minime du composé a traversé la barrière hématoencéphalique. Le produit radiomarqué a été éliminé rapidement. Les taux de radioactivité dans les tissus observés chez les rats albinos étaient à tout moment comparables à ceux observés chez les rats pigmentés, à l'exception des yeux, dans lesquels les taux étaient plus élevés chez les animaux pigmentés, indiquant une association avec

la mélanine. Dans une étude menée chez des rats pigmentés, après administration d'une dose unique orale de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, l'œil présentait encore un taux de radioactivité notable après 7 jours (dernière mesure effectuée), et toujours équivalent à 75 % de la valeur observée 4 heures après l'administration du produit.

Des études menées chez des rates et des lapines gravides indiquent que le placenta et le fœtus sont exposés au médicament. Le taux de radioactivité observé dans le lait maternel une heure après l'administration du produit chez les rates en période de lactation est équivalent au taux dans le plasma, tandis que 4 heures après, il est quatre fois plus élevé.

Les caractéristiques des métabolites du zolmitriptan sont qualitativement semblables chez toutes les espèces animales et l'être humain. Le zolmitriptan constitue la principale fraction de tous les échantillons urinaires et fécaux chez la souris, le rat et le lapin, tandis que chez le chien et l'être humain, il s'agit plutôt du métabolite acide indole-acétique.

L'excrétion des substances d'origine médicamenteuse est rapide chez toutes les espèces. L'urine est la principale voie d'excrétion (>50 % de la dose), sauf après administration par voie orale chez les rongeurs (30-35 % de la dose). L'excrétion biliaire chez le rat est minime (< 4%) malgré l'excrétion de 22% pour une dose administrée par voie intraveineuse, ce qui témoigne d'une sécrétion directe dans l'intestin.

TOXICOLOGIE

Toxicité aigüe

Lors d'études comportant l'administration d'une dose orale aigüe, la dose létale de zolmitriptan s'élève à 1000 mg/kg chez la souris et se situe approximativement entre 1000 et 1500 mg/kg chez le rat. Bien que l'exposition au médicament n'ait pas été mesurée, la dose orale létale de zolmitriptan chez les rongeurs est environ 20 000 fois plus élevée que la dose habituelle de 2,5 mg administrée chez l'homme. La dose létale après administration intraveineuse est d'environ 50 à 100 mg/kg. Les animaux trouvés morts n'ont présenté aucun signe avant-coureur.

Toxicité à long terme

Les études sur l'administration de doses répétées chez le rat (≤ 1000 mg/kg/jour) et le chien (≤ 100 mg/kg/jour) indiquent que le produit est peu toxique, à l'exception de signes cliniques associés à une action pharmacologique exagérée de cette classe de médicaments. Les facteurs limitant la dose étaient les suivants : décès sporadiques après l'administration de la dose la plus élevée chez le rat, et chez le chien, modifications cliniques et comportementales, que l'on croit imputables à la perturbation des voies de conduction du système nerveux central dépendantes des récepteurs 5-HT_{1D}. Les détails de chaque étude figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Toxicité à long terme

TYPE	ÉTUDE	ESPÈCE	N° DU GROUPE M/F	DOSE mg/kg/jour	CONCLUSIONS
Toxicité après un mois	Dose orale quotidienne	rat de souche Wistar	15/15	0, 100, 400, 1600/1000 à partir du jour 10	Taux de mortalité excessif à la dose de 1600 mg. Très légère hyperplasie urothéliale chez quelques animaux ayant reçu la dose de 1600 ou de 1000 mg. Extrémités roses à toutes les doses. Trois décès dans le groupe ayant reçu 400 mg. Légère augmentation du poids de la thyroïde aux doses de 1600 et 1000 mg. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 100 mg/kg/jour.
	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	3/3 groupes 2+3 5/5 groupes 1+4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses, diminuant avec la poursuite du traitement. Un animal ayant reçu la dose de 100 mg s'est effondré à deux reprises, mais a survécu. Signes de sevrage : mydriase, photophobie. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 25 mg/kg/jour.
Un mois Toxicité	Dose quotidienne Intraveineuse	rat de souche Wistar	15/15	0, 0,5, 2, 10	Signes cliniques prévus aux doses de 2 et 10 mg. Aucune irritation au point d'injection. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 10 mg/kg/jour.
	Dose quotidienne Intraveineuse	Chien Beagle	3/3 groupes 2+3 5/5 groupes 1+4	0, 1, 5, 20	Signes cliniques à toutes les doses. Aucune irritation au point d'injection. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 20 mg/kg/jour
Six mois Toxicité	Dose quotidienne Comprimé oral	rat de souche Wistar	30/30	0, 25, 100, 400	Rougeurs au niveau des extrémités à toutes les doses. Faible fréquence d'hypertrophie de la thyroïde à la dose de 400 mg/jour. Légère augmentation du poids du foie à la dose de 400 mg/jour. Décès sporadiques à la dose de 400 mg/kg/jour. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 100 mg/kg/jour.
	Dose quotidienne Comprimé oral	Chien Beagle	3/3 groupes 2+3 5/5 groupes 1+4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses, diminuant avec la poursuite du traitement. Un chien traité avec la dose de 25 mg/kg a été tué en raison de signes cliniques graves. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 100 mg/kg/jour.
Douze mois Toxicité	Dose quotidienne Comprimé oral	Chien Beagle	4/4 groupes 2+3 6/6 groupes 1+4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses. Un mâle ayant reçu la dose de 5 mg et un autre ayant reçu la dose de 25 mg ont été sacrifiés en raison de leur agressivité. Un mâle ayant reçu la dose de 100 mg est décédé le 280e jour. Dose n'entraînant aucun effet toxique : 25 mg/kg/jour.

REFERENCES

1. Becker WJ, Lee D. Zolmitriptan nasal spray is effective, fast-acting and well tolerated during both short- and long-term treatment. *Cephalalgia* 2001; 21(4): 271.
2. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Farkkila M. Speed of Onset and Efficacy of Zolmitriptan Nasal Spray in the Acute Treatment of Migraine. *CNS Drugs* 2003; 17 (9): 653-667.
3. Dowson AJ. 311C90: patient profiles and typical case histories of migraine management. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S29-S33.
4. 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.
5. Earl NL. Clinical safety of 311C90: Aggregated data from patients and volunteers to date. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 8-12.
6. Edmeads JG. Extending Therapeutic options? Prospects for the future. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 32-33.
7. Ferrari MD. The clinical effectiveness of 311C90 in the acute treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 4-7.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5-HT)_{1B/1D} receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraines? *Pain* 1996; 67(2/3): 355-359.
12. Kemp J, Yates R. Zolmitriptan nasal spray exhibits rapid and dose-proportional absorption. *Cephalalgia* 2000; 21(4): 418.
13. Lee D, Purdy A, Charlesworth B, Hughes J. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in mild, moderate and severe migraine: Relationship to timing of dosing. *Cephalalgia* 2001; 21(4): 419.
14. 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.
15. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Rapid, dose-proportional absorption of zolmitriptan nasal spray: Comparison with the oral tablet formulation. *Neurology* 2001; 56(8)(Suppl 3): A356-7.

16. Purdy A, Reunanen M, Lee D. High efficacy and tolerability nasal spray extends to long-term treatment of migraine. *Cephalalgia* 2001; 21(4): 418-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Yates R, Sorensen J, Bergstrom M, Antoni G, Kemp J. Distribution and pharmacokinetics of zolmitriptan following administration by nasal spray. *Cephalalgia* 2001; 21(4): 417-8.
22. Zagami AS. 311C90: Long-term efficacy and tolerability profile for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S25-S28.
23. Zomig[®] (zolmitriptan) Tablets product Monograph, Astrazeneca Canada Inc., Date of revision: November 01, 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrCCP-ZOLMITRIPTAN

(Comprimés de zolmitriptan, USP)

Le présent feuillet constitue la partie III d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de CCP-ZOLMITRIPTAN pour la vente au Canada et a été conçu particulièrement pour les consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de CCP-ZOLMITRIPTAN. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute question au sujet de ce médicament.

RAPELLEZ-VOUS : Ce médicament n'a été prescrit que pour VOUS. Seul votre médecin peut déterminer si vous pouvez l'utiliser sans danger. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur faire du mal même si ses symptômes sont du même type que les vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médicament s'appelle CCP-ZOLMITRIPTAN, et vous devez avoir une ordonnance de votre médecin pour l'obtenir. La décision d'utiliser CCP-ZOLMITRIPTAN est une décision que vous et votre médecin devriez prendre ensemble en tenant compte de vos préférences et des circonstances médicales. Si vous avez des facteurs de risque de maladie cardiaque (tels que : hypertension artérielle, taux de cholestérol élevé, obésité, diabète, tabagisme, solides antécédents familiaux de maladie cardiaque, ou si vous êtes une femme postménopausée ou un homme de plus de 40 ans), mentionnez-le à votre médecin. Votre médecin devra évaluer votre santé cardiaque pour déterminer si vous pouvez prendre ZOLMITRIPTAN.

Les raisons d'utiliser ce médicament:

CCP-ZOLMITRIPTAN fait partie d'un groupe de médicaments antimigraine appelés agonistes 5-HT₁. CCP-ZOLMITRIPTAN sert à soulager votre migraine ainsi que d'autres symptômes associés à une crise de migraine.

CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé de manière continue pour prévenir ou réduire le nombre de crises. N'utilisez CCP-ZOLMITRIPTAN que pour traiter une crise de migraine réelle.

Les effets de ce médicament :

On croit que l'élargissement des vaisseaux sanguins dans la tête est le responsable de la migraine. CCP-ZOLMITRIPTAN rétrécit ces vaisseaux sanguins et soulage la douleur et d'autres symptômes de la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

CCP-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à tout autre ingrédient de CCP-ZOLMITRIPTAN (voir « LES INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS SONT »)
- vous avez des antécédents ou des signes et symptômes d'une affection cardiaque;
- vous avez une hypertension grave ou incontrôlée
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 24 heures) une ergotamine contenant un médicament similaire à l'ergot ou un autre triptan utilisé pour traiter les migraines
- vous avez eu un autre type de mal de tête différent d'une crise de migraine;
- vous prenez ou avez déjà pris (dans les 2 semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

L'ingrédient médicinal est:

Les comprimés de CCP-ZOLMITRIPTAN contiennent 2,5 mg de l'ingrédient actif (zolmitriptan).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

CCP-ZOLMITRIPTAN contient : lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. L'enrobage pelliculé contient : hypromellose, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

CCP-ZOLMITRIPTAN est présenté en comprimés de 2,5 mg, dans des plaquettes alvéolées contenant 6 et 10 comprimés et dans des flacons contenant 100 et 1000 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser CCP-ZOLMITRIPTAN, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous répondez OUI à l'une des questions suivantes ou si vous ne connaissez pas la réponse :

- Êtes-vous enceinte, pensez-vous l'être ou tentez-vous de tomber enceinte? Utilisez-vous une forme de contraception inappropriée? Allaitiez-vous?
- Avez-vous déjà ressenti des douleurs ou un serrement à la poitrine (qui peut ou non se propager au cou, à la mâchoire ou au bras), un essoufflement ou des battements de cœur irréguliers? Avez-vous une angine de poitrine? Avez-vous déjà eu des maladies cardiaques ou vasculaires? Avez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral?
- Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque tels que : hypertension artérielle, taux de cholestérol élevé, tabagisme, obésité, diabète ou de forts antécédents familiaux de maladie cardiaque?
- Avez-vous une affection appelée phénylcétonurie (une maladie du sang)?
- Avez-vous un rare problème héréditaire d'intolérance au galactose?
- Êtes-vous une femme en postménopause ou un homme de plus de 40 ans?
- Avez-vous de l'hypertension artérielle?
- Avez-vous déjà dû cesser de prendre ce médicament ou un autre médicament à cause d'une allergie ou d'autres problèmes?
- Prenez-vous d'autres agonistes 5-HT₁ antimigraine comme le succinate de sumatriptan, le chlorhydrate de naratriptan, le benzoate de rizatriptan, le maléate d'almotriptan ou des médicaments contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthylsergide?
- Prenez-vous des médicaments antidépresseurs comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple du chlorhydrate de fluoxétine, du chlorhydrate de sertraline, du maléate de fluvoxamine ou du chlorhydrate de paroxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), par exemple du chlorhydrate de venlafaxine, ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), par exemple le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà ressenti un engourdissement d'un côté du corps quand vous avez mal à la tête?
- Avez-vous déjà eu des crises d'épilepsie ou des convulsions?

- Avez-vous déjà eu une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Ce mal de tête est différent de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (pour le traitement de l'indigestion ou d'ulcères d'estomac) ou un membre des antibiotiques de la famille des quinolones? (par exemple la ciprofloxacine)?

Vos maux de tête peuvent s'intensifier lorsque vous prenez CCP-ZOLMITRIPTAN trop souvent. Si c'est le cas, votre médecin pourrait vous indiquer de cesser la prise de CCP-ZOLMITRIPTAN.

Les comprimés de CCP-ZOLMITRIPTAN contiennent du lactose, un type de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous ne pouvez tolérer ou digérer le lait ou certains sucres, consultez-le avant de prendre ce médicament.

Utilisation de ZOLMITRIPTAN pendant la grossesse :

Ne prenez pas CCP-ZOLMITRIPTAN si vous êtes enceinte, pensez l'être ou tentez de tomber enceinte, ou si vous utilisez une méthode de contraception inadéquate, à moins d'en avoir parlé avec votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin ou votre pharmacien au sujet de tout autre médicament que vous prenez, dont :

- d'autres agonistes 5-HT₁ antimigraine (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, maléate d'almotriptan) ou des médicaments contre la migraine qui contiennent de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthylsergide;
- des antidépresseurs comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple du chlorhydrate de fluoxétine, du chlorhydrate de sertraline, du maléate de fluvoxamine ou du chlorhydrate de paroxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), par exemple du chlorhydrate de venlafaxine, ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), par exemple le sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide;
- des médicaments utilisés pour traiter les maux d'estomac ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- des antibiotiques de la famille des quinolones

(par exemple la ciprofloxacine).

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, même s'ils n'ont pas été prescrits.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes

La dose habituelle est de 2,5 mg, ou toute dose inférieure recommandée par votre médecin. Vous pouvez obtenir une dose inférieure en divisant manuellement un comprimé conventionnel en deux. La dose devrait être prise lorsque la migraine survient, mais elle peut être prise à tout moment pendant la migraine. Avalez votre dose avec de l'eau.

Il est possible de prendre une deuxième dose si le mal de tête revient, mais au plus tôt 2 heures après le premier comprimé. Consultez votre médecin avant de prendre une deuxième dose lorsque votre migraine ne répond pas à la première dose.

Ne prenez pas plus de 10 mg dans une même période de 24 heures.

Surdose :

Communiquez immédiatement avec votre médecin, un service d'urgence d'un centre hospitalier ou un centre antipoison de votre région si vous prenez une dose du médicament supérieure à la dose prescrite, même en l'absence de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET

Même si la grande majorité des utilisateurs de zolmitriptan n'ont pas eu de problèmes majeurs, vous devriez être informé des effets indésirables pouvant survenir.

Effets indésirables liés au zolmitriptan souvent rapportés :

- malaise
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

CCP-ZOLMITRIPTAN peut causer de la somnolence. Ne conduisez pas et n'utilisez aucune machine si vous n'êtes pas certain de ne pas avoir de somnolence.

Autres effets indésirables fréquents :

- maux et douleurs musculaires
- difficulté à avaler
- bouche sèche
- mal de tête
- mal à l'estomac

Effets indésirables rares :

- augmentation de la production d'urine ou de la fréquence de la miction.

Mentionnez ces symptômes lors de votre prochaine visite chez le médecin.

Les personnes souffrant de migraines peuvent courir le risque de présenter certains événements cardiovasculaires, comme des saignements cérébraux et un accident vasculaire cérébral. Dans de très rares cas, comme pour tout autre médicament de ce type, ces maladies ont été signalées avec l'usage de zolmitriptan.

Dans de très rares cas, comme pour tout autre médicament de ce type (agonistes 5-HT₁), les effets indésirables suivants ont été signalés :

- spasmes des vaisseaux sanguins du cœur
- spasmes des vaisseaux sanguins du tractus gastro-intestinal et de la rate, avec possibilité d'infarctus

Le tableau ci-dessous indique quoi faire au sujet des effets indésirables graves.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DE CCP-ZOLMITRIPTAN FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Fréquents (fréquence égale ou supérieure à 1 %, mais chez moins de 10 % des patients)			
Battements cardiaques irréguliers		√	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DE CCP-ZOLMITRIPTAN			
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Sensation de douleur, de pression ou de serrement à la poitrine, au cou, à la gorge, à la mâchoire, aux bras ou aux jambes			√
Sensation de picotement, de chaleur, de lourdeur ou de pression			√
Peu fréquents (fréquence égale ou supérieure à 0,1 %, mais inférieure à 1 % des patients)			
Battements cardiaques rapides		√	
Augmentation temporaire de la tension artérielle		√	
Rares (fréquence égale ou supérieure à 0,01 %, mais chez moins de 0,1 % des patients)			
Essoufflement, respiration sifflante, battements cardiaques intenses, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruptions cutanées, démangeaisons, bosses sur la peau ou urticaire, ou enflure avec liquide dans les tissus			√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DE CCP-ZOLMITRIPTAN			
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Très rares (moins de 0,01 % des patients)			
Symptômes de crise cardiaque (douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement)			√
Douleur abdominale soudaine ou intense, ou diarrhée sanglante			√

Consultez votre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant l'utilisation de CCP-ZOLMITRIPTAN

MODE DE CONSERVATION

Rangez le médicament dans un endroit sûr hors de la portée des enfants. CCP-ZOLMITRIPTAN pourrait faire du mal aux enfants. Conservez votre médicament entre 15 et 30 °C, loin de la chaleur directe.

Retournez le médicament au pharmacien, pour son élimination, lorsque votre médecin décide de mettre fin à votre traitement. Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'opercule de la plaquette. Pour l'élimination du médicament, retournez les comprimés au pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Les effets indésirables soupçonnés, liés à l'utilisation des produits de santé, peuvent être déclarés au Programme Canada Vigilance par l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 -866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 - 866 678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Rappelez-vous : ce médicament est pour vous. Il ne peut être prescrit que par un médecin. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur faire du mal, même si leurs symptômes sont les mêmes que les vôtres.

Ce feuillet ne contient pas toutes les informations au sujet de votre médicament. Si vous avez des questions qui ne sont pas répondues dans ce feuillet ou vous n'êtes pas certain d'une information, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

Veuillez lire ce feuillet une deuxième fois si nécessaire. **Conservez-le** jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre votre médicament.

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit, préparés à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur

Ce feuillet, ainsi que la monographie complète du produit, préparés à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec CellChem Pharmaceuticals Inc. par :

Téléphone : 1-613-216-1277

Ce feuillet a été préparé par CellChem Pharmaceuticals Inc. Ottawa, ON, Canada-K2E7V7.

Date de révision: 19 juin 2017