

# MONOGRAPHIE

## <sup>Pr</sup>APO-ZOLMITRIPTAN

(zolmitriptan) Comprimés pelliculés 2,5 mg)

## <sup>Pr</sup>APO-ZOLMITRIPTAN RAPID

(Zolmitriptan en comprimés à dissolution orale à 2,5 mg)

Norme déclarée

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

ANTIMIGRAINEUX

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Weston, Ontario  
M9L 1T9

DATE DE PRÉPARATION :  
2 avril 2020

Numéro de contrôle : 237796

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	19
SURDOSE .....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
 <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	 <b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
TOXICOLOGIE .....	33
REFERENCES.....	38
 <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	 <b>40</b>

Pr **APO-ZOLMITRIPTAN**

(zolmitriptan comprimés pelliculés 2,5 mg)

Pr **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID**

(Zolmitriptan en comprimés à dissolution orale à 2,5 mg)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

<b>Produit</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme/Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux à portée clinique</b>
APO-ZOLMITRIPTAN	orale	Comprimé / 2,5 mg	hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 8000, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.
APO-ZOLMITRIPTAN RAPID	orale	Comprimé à dissolution orale / 2,5 mg	Mannitol, cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale, aspartame, saveur naturelle d'orange, stéarate de magnésium de source végétale

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Adultes**

APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID(zolmitriptan) est indiqué pour le traitement à court terme de la crise de migraine avec ou sans aura.

APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID n'est pas indiqué en prophylaxie de la migraine, ni dans la prise en charge de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir CONTRE-INDICATIONS). L'efficacité et l'innocuité du médicament ne sont pas démontrées contre la céphalée de Horton (qui touche une population plus âgée à prédominance masculine).

### **Enfants (<12 ans)**

L'efficacité et l'innocuité de zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 12 ans. Le médicament n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

### **Adolescents (de 12 à 17 ans)**

L'efficacité et l'innocuité de n'ont pas été étudiées chez le patient de 12 à 17 ans. APO-ZOLMITRIPTAN n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

### **Gériatrie (>65 ans)**

L'efficacité et l'innocuité de zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez le patient de plus de 65 ans. Le médicament n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

## **CONTRE-INDICATIONS**

APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID (zolmitriptan) est contre-indiqué en cas de :

- **Antécédents, symptômes ou signes d'ischémie cardiaque, vasculaire cérébrale ou vasculaire périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (particulièrement de tachycardie). De plus, les patients atteints d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. : athérosclérose, cardiopathie congénitale) ne doivent pas prendre APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID. Les syndromes cardiaques ischémiques comprennent, entre autres : angine de tous types (p. ex. : angine à l'effort stable, formes angiospastiques d'angine telles que l'angine de Prinzmetal), infarctus du myocarde de tous types et ischémie myocardique silencieuse. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, entre autres : accident vasculaire cérébral (AVC) de tous types et accidents ischémiques transitoires (AIT). Les syndromes vasculaires périphériques comprennent, entre autres : infarctus mésentérique et syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire);**
- **hypertension non maîtrisée ou grave, car APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID peut faire augmenter la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie);**
- **moins de 24 heures après avoir pris un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé d'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**
- **migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique;**
- **moins de 2 semaines après avoir pris un IMAO (inhibiteur de la monoamine-oxydase) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**

- **hypersensibilité au zolmitriptan ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir la liste complète dans FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).**

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**Le zolmitriptan ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic de migraine est bien établi.**

**Lactose** : Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés d' APO-ZOLMITRIPTAN n. Le APO-ZOLMITRIPTAN est contre-indiqué en présence de certains problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (carence en lactase de Laponie ou malabsorption du glucose-galactose).

**Effet psychomoteur** : Même si le zolmitriptan n'affectait pas la performance psychomotrice de volontaires sains, certains patients des essais cliniques ont présenté de la sédation sous zolmitriptan. On doit donc aviser les patients d'éviter de conduire une automobile ou d'utiliser des outils dangereux jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l' APO-ZOLMITRIPTAN / APO-ZOLMITRIPTAN RAPID ne les affecte pas négativement.

**Céphalées par surconsommation de médicaments** : L'utilisation prolongée de tout type d'analgésique pour traiter les céphalées peut les aggraver. Si cette situation survient ou est soupçonnée, il faut obtenir des conseils médicaux et mettre fin au traitement. Un diagnostic de céphalées par surconsommation de médicaments (CSM) devrait être soupçonné chez les patients ayant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou en raison de) l'usage régulier de médicaments contre les céphalées.

### **Appareil cardiovasculaire**

**Risque d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde et d'autres événements indésirables cardiaques :**

**Le zolmitriptan a été associé à des douleurs/serrements transitoires à la poitrine ou au cou pouvant ressembler à de l'angine. Dans de rares cas, on a établi que ces symptômes associés à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> résultaient probablement de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde. De rares cas d'arythmie ou d'événements coronariens graves ont été signalés sous zolmitriptan. De très rares cas d'angine ont été rapportés.**

**Le zolmitriptan ne doit pas être administré en présence de coronaropathie ischémique ou angiospastique démontrée (voir CONTRE-INDICATIONS). On recommande fortement de ne pas administrer le zolmitriptan en présence de facteurs de risque de coronaropathie (p. ex. : hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, ménopause naturelle ou chirurgicale ou encore chez l'homme de plus de 40 ans), à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne démontre, de façon cliniquement satisfaisante, que le sujet soit raisonnablement exempt de coronaropathie et de myocardiopathie ischémique ou d'autres troubles cardiovasculaires sous-jacents significatifs. On ignore à quel point les épreuves diagnostiques cardiaques permettent de détecter la maladie cardiovasculaire ou la**

prédisposition à l'angiospasmus coronarien. Si l'évaluation cardiovasculaire (grâce aux antécédents médicaux du patient ou à des examens électrocardiographiques) met au jour des données compatibles avec un angiospasmus coronarien ou une ischémie du myocarde, le zolmitriptan ne doit pas être administré (voir CONTRE-INDICATIONS).

Toutefois, ces évaluations ne permettront pas de dépister tous les cas de cardiopathie; dans de très rares cas, des événements cardiaques graves, tels qu'un infarctus du myocarde ou une ischémie coronarienne, sont survenus en l'absence de signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

En présence de facteurs de risque prédictifs de coronaropathie, si l'évaluation cardiovasculaire est satisfaisante, on administrera la première dose de zolmitriptan au cabinet du médecin ou dans un établissement analogue (présentant le même type d'équipement et de personnel médical). L'ischémie cardiaque pouvant être asymptomatique, on devrait envisager d'obtenir un électrocardiogramme (ECG), chez les patients ayant des facteurs de risque, juste après la première administration de zolmitriptan. Toutefois, l'absence d'effet cardiovasculaire induit par le médicament après la dose initiale ne permet pas d'écarter la possibilité d'effets de ce type lors de prise subséquente du médicament.

L'utilisation occasionnelle à long terme de zolmitriptan par des patients qui présentent ou acquièrent des facteurs de risque de coronaropathie (décrits plus haut) nécessite une réévaluation périodique de la fonction cardiovasculaire tout au long du traitement.

En cas d'apparition de symptômes de type angineux, après avoir pris du zolmitriptan, il faut effectuer un ECG afin de rechercher des changements de type ischémique.

*La démarche systématique décrite précédemment vise à réduire le risque d'exposition involontaire au zolmitriptan de patients atteints de maladies cardiovasculaires non diagnostiquées.*

**Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, on a rapporté des sensations précordiales atypiques sous zolmitriptan. Si l'on pense que ces symptômes indiquent une cardiopathie ischémique, il cesse le zolmitriptan et effectuer les examens appropriés.**

On a rapporté, sous zolmitriptan, des cas de malaise à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (dont douleur, pression, lourdeur et serrement). Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pouvant provoquer un angiospasmus coronarien, il faut rechercher une coronaropathie ou une prédisposition à l'angine spastique chez tout patient présentant, sous zolmitriptan, des signes ou des symptômes évoquant une angine, avant d'administrer de nouvelles doses; une surveillance de l'ECG s'impose si les symptômes reviennent lors de doses subséquentes. De même, il faut rechercher une athérosclérose ou une prédisposition au vasospasme chez les patients présentant d'autres signes ou symptômes évoquant une baisse du débit artériel (p. ex. : angine mésentérique, syndrome de Raynaud) sous zolmitriptan (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

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

Le zolmitriptan, comme les autres triptans, peut causer un angiospasmus coronarien. Des événements cardiaques graves (dont : infarctus aigu du myocarde, arythmies cardiaques

potentiellement mortelles et décès) ont été signalés dans les heures suivant la prise d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Compte tenu du nombre de migraineux prenant des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, l'incidence de tels événements est très faible.

Le zolmitriptan est contre-indiqué en présence de syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles de conduction du faisceau accessoire cardiaque.

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

On n'a rapporté ni mortalité ni événements cardiaques graves parmi les ≥2500 migraineux ayant participé aux essais cliniques contrôlés précédant la mise en marché des comprimés ordinaires de zolmitriptan.

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

Des événements cardiovasculaires graves ont été rapportés en association avec le zolmitriptan. Toutefois, la pharmacovigilance étant par définition non contrôlée, il est impossible de préciser de façon irréfutable le pourcentage des cas rapportés réellement causés par le zolmitriptan ou d'établir une relation de cause à effet fiable dans chaque cas.

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

Les migraineux peuvent être à risque de subir certains événements vasculaires cérébraux. Hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes, accidents vasculaires cérébraux et autres événements vasculaires cérébraux, parfois mortels, ont été signalés avec les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Dans certains cas, les événements vasculaires cérébraux pourraient avoir été primaires : l'agoniste aurait alors été administré au patient sous la fausse impression que ses symptômes résultaient d'une migraine. Avant de traiter une migraine avec le zolmitriptan, en l'absence de diagnostic antérieur de migraine ou en présence de symptômes atypiques chez un migraineux connu, il faut soigneusement exclure d'autres affections neurologiques potentiellement graves. Si un patient ne répond pas à la première dose, il faut prendre le temps de réévaluer le diagnostic avant d'administrer une seconde dose. Note : le risque de certains événements vasculaires cérébraux (p. ex. : accident vasculaire cérébral, hémorragie, AIT) pourrait être accru chez les migraineux.

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

Un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, administré (1,5 mg s.c.) durant une angiographie à des patients (n = 10) chez lesquels on soupçonnait une coronaropathie, augmentait de 8 % la tension artérielle (TA) de l'aorte, de 18 % la TA de l'artère pulmonaire et de 8 % la résistance vasculaire systémique. De plus, 4 patients ont ressenti une douleur légère ou un léger serrement à la poitrine. Trois des patients (dont 2 présentaient douleur ou malaise thoracique) présentaient une augmentation cliniquement significative de TA. L'angiographie montrait des coronaires normales chez 9 sujets et une coronaropathie non significative chez 1 sujet.

Dans une autre étude sur le même médicament, on a évalué la perfusion myocardique de migraineux (n=35) sans maladie cardiovasculaire, à l'aide d'une tomographie par émission de positons, alors qu'ils recevaient le médicament (1,5 mg s.c.) en l'absence de migraine. On

observait une baisse de la réserve de vasodilatation coronarienne ( $\approx 10\%$ ), une augmentation de la résistance coronarienne ( $\approx 20\%$ ) et une baisse du débit myocardique hyperémique ( $\approx 10\%$ ). On ignore la portée clinique de ces observations sur l'utilisation des doses orales recommandées de cet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>.

Aucune étude similaire n'a été réalisée sur le zolmitriptan. Toutefois, compte tenu des effets pharmacodynamiques communs à tous les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, il faut envisager la possibilité d'effets cardiovasculaires de même nature que ceux déjà décrits pour tous les médicaments de cette famille.

**Autres réactions angiospastiques :** Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasm coronarien. On a rapporté des cas d'ischémie vasculaire périphérique avec des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On a également rapporté de très rares cas d'infarctus splénique et d'ischémie digestive (dont : colite ischémique, infarctus mésentérique ou nécrose digestive) pouvant provoquer diarrhée sanglante et douleurs abdominales.

**Augmentation de la tension artérielle (TA) :** On a rapporté de rares cas d'augmentation importante de TA (dont crise hypertensive) avec les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, en présence ou non d'antécédents d'hypertension. Très rarement, l'augmentation de TA était associée à des événements cliniques importants. On a rapporté des cas isolés de : douleur thoracique, œdème pulmonaire, spasme coronarien, ischémie cérébrale transitoire, angine et hémorragie sous-arachnoïdienne (voir CONTRE-INDICATIONS). On doit user de prudence avec le zolmitriptan même en présence d'hypertension maîtrisée, puisqu'on a observé des augmentations transitoires de la TA et de la résistance vasculaire périphérique chez un faible pourcentage de patients.

Lors des études de pharmacodynamie, on observait une augmentation de 1 et de 5 mmHg, respectivement, de la TA systolique et diastolique de volontaires ayant reçu 5 mg de zolmitriptan. Lors des essais sur la céphalée, les signes vitaux n'ont été mesurés que dans une petite étude, menée dans un seul centre, auprès de patients hospitalisés; aucun effet sur la TA n'y a été constaté. Lors d'une étude sur l'insuffisance hépatique modérée ou grave, 7 patients sur 27 présentaient une augmentation de 20 à 80 mmHg de la TA systolique ou diastolique après avoir reçu 10 mg de zolmitriptan. On a rapporté de rares cas d'augmentation importante de tension artérielle (dont une crise hypertensive) avec les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, en présence ou non d'antécédents d'hypertension. Le zolmitriptan est contre-indiqué en présence d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Dépendance**

Le potentiel d'abus du zolmitriptan n'a pas été évalué lors des essais cliniques.

### **Endocrinologie et métabolisme**

**Phénylcétonurie :** Les patients atteints de phénylcétonurie doivent être informés du fait que les comprimés à dissolution orale de zolmitriptan contiennent de la phénylalanine (composant de l'aspartame). Chaque comprimé à dissolution orale contient 2,69 mg de phénylalanine.

### **Insuffisance hépatique**

Il faut user de prudence avec le zolmitriptan en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave; la posologie doit être inférieure à 2,5 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Système immunitaire**

De rares réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions analogues) peuvent survenir avec les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, dont le zolmitriptan. Ces réactions peuvent même être mortelles. En général, le risque de réaction d'hypersensibilité aux médicaments augmente en présence d'antécédents d'allergies multiples. Compte tenu du risque d'hypersensibilité croisée, le zolmitriptan ne doit pas être administré en présence d'antécédent d'hypersensibilité à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chimiquement apparentés (voir Réactions indésirables, dans PRÉCAUTIONS RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Neurologie**

En l'absence de diagnostic antérieur de migraine, ou en présence de céphalée atypique chez un migraineux, il faut soigneusement exclure d'autres affections neurologiques potentiellement graves. On a rapporté de rares cas de céphalées intenses (pour lesquelles les patients avaient pris un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>) qui s'étaient finalement avérées secondaires à une lésion neurologique en évolution. En présence d'un diagnostic de migraine récent ou de symptômes atypiques, il faut réévaluer le diagnostic de migraine si la première dose de zolmitriptan ne soulage pas la céphalée.

**Convulsions** : Il faut user de prudence avec le zolmitriptan en présence d'antécédents d'épilepsie ou de lésion cérébrale structurale abaissant le seuil convulsif.

### **Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique**

Une toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est un trouble pouvant menacer la vie et a été signalée avec des triptans, y compris zolmitriptan, surtout pendant l'emploi concomitant avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). Une toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité autonome (p. ex. tachycardie, bouffées de chaleur) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable en présence d'au moins un agent sérotoninergique, lorsqu'on observe l'un des états suivants :

- Clonus spontané
- Clonus oculaire ou inductible avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C, et clonus oculaire ou inductible
- Si un traitement concomitant par zolmitriptan et un ISRS (p. ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex. venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt de la prise des agents sérotoninergiques

### **Ophtalmologie**

**Liaison avec les tissus contenant de la mélanine :** Chez le rat pigmenté, après dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, la radioactivité dans l'œil après 7 jours (dernière évaluation) atteignait encore 75 % de la valeur mesurée après 4 heures, ce qui suggère que le zolmitriptan et/ou ses dérivés se lient à la mélanine de l'œil. Puisqu'une accumulation pourrait survenir avec le temps dans les tissus riches en mélanine, le zolmitriptan pourrait devenir toxique pour ces tissus lors d'usage au long cours. Toutefois, les études de toxicologie n'ont révélé aucun effet lié au zolmitriptan sur la rétine. Les essais cliniques ne comportaient pas de suivi ophtalmologique systématique, et aucune recommandation particulière de suivi ophtalmologique n'est offerte, mais les prescripteurs devraient tenir compte de la possibilité d'effets ophtalmologiques à long terme.

### **Toxicologie préclinique**

**Cancérogenèse :** On a mené des études de cancérogenèse, par gavage de rats et de souris, à raison de  $\leq 400$  mg/kg/jour. Chez la souris, l'exposition totale à la dose la plus élevée représentait  $\approx 800$  fois l'exposition humaine après dose unique de 10 mg; on n'observait aucun effet sur le type ou la fréquence des tumeurs. Chez le rat mâle à la même dose, l'exposition totale représentait  $\approx 800$  fois l'exposition humaine après dose unique de 10 mg; on observait une fréquence accrue d'hyperplasie folliculaire et d'adénomes bénins de la thyroïde. On a démontré que la cause en était une augmentation de la clairance de la thyroxine sous zolmitriptan à ces doses, ce qui provoquait une stimulation chronique de la thyroïde. On n'observait aucun effet sur le profil tumoral à 100 mg/kg/jour ( $\approx 800$  fois l'exposition humaine).

**Mutagenèse :** Le zolmitriptan s'est avéré mutagène, dans un test d'Ames, pour 2 des 5 souches de *Salmonella typhimurium* testées, mais uniquement avec activation métabolique. Il n'était pas mutagène dans une épreuve *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères (CHO/HGPRT). La préparation pour vaporisation nasale ne s'est pas avérée mutagène dans deux autres tests d'Ames. Le zolmitriptan était clastogène dans des analyses *in vitro* sur lymphocytes humains, avec ou sans activation métabolique. Le zolmitriptan n'était pas clastogène dans un test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Dans 3 tests du micronoyau sur moelle osseuse de rat, les résultats étaient globalement négatifs pour la préparation pour vaporisation nasale. Un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris montrait une augmentation sporadique du nombre d'érythrocytes à micronoyaux, avec la préparation pour vaporisation nasale, mais les résultats étaient équivoques. Le zolmitriptan n'était pas génotoxique dans un test de synthèse non programmée de l'ADN .

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Les études de reproduction chez le rat mâle et femelle, à dose limitée par la toxicité, n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ou la reproduction.

On a effectué des études de reproduction chez le rat et le lapin, durant l'organogenèse, à dose limitée par la toxicité maternelle. Chez les rates ayant reçu 1200 mg/kg/jour par gavage (soit  $\approx 3000$ -5000 fois l'exposition humaine après dose unique de 10 mg) on observait une légère augmentation des résorptions fœtales précoces, mais aucun effet sur les malformations fœtales. À 400 mg/kg/jour chez les rates (soit  $\approx 1100$  fois l'exposition humaine), on n'observait aucun effet sur les fœtus. La dose maximale administrée aux lapines était de 30 mg/kg/jour (soit  $\approx 30$ -40 fois l'exposition humaine après dose unique de 10 mg); on n'observait aucun effet sur les fœtus.

L'innocuité du zolmitriptan durant la grossesse n'a pas été déterminée chez l'humain. Par conséquent, on ne doit administrer du zolmitriptan aux femmes enceintes que si les avantages escomptés justifient le risque potentiel pour le fœtus.

**Allaitement** : On ignore si le zolmitriptan et/ou ses dérivés sont excrétés dans le lait humain. De nombreux médicaments passant dans le lait humain, il faut user de prudence avec le zolmitriptan durant l'allaitement. Chez la rate en allaitement, le taux de zolmitriptan dans le lait était identique au taux sérique après 1 heure, et quatre fois plus élevé après 4 heures.

**Enfants (<12 ans)** : L'efficacité et l'innocuité du zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 12 ans. Le médicament n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge.

**Adolescents (12 à 17 ans)** : L'exposition générale à la molécule mère ne diffère pas considérablement entre adolescents et adultes, mais l'exposition au dérivé actif est plus importante chez l'adolescent (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'efficacité et l'innocuité du zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez le patient de 12 à 17 ans. Le médicament n'est donc pas recommandé chez l'adolescent.

Dans l'unique étude randomisée contrôlée par placebo regroupant 696 adolescents migraineux de 12 à 17 ans, l'efficacité des comprimés de zolmitriptan (2,5, 5 et 10 mg) n'a pu être démontrée (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Populations particulières).

**Gériatrie (>65 ans)** : L'efficacité et l'innocuité du zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez les patients de plus de 65 ans. Le risque de réactions indésirables au médicament est probablement plus élevé chez les patients âgés, en raison du risque accru de : fonction hépatique réduite, coronaropathie, hypertension plus marquée. Les patients de plus de 65 ans étaient exclus des essais cliniques. Le zolmitriptan n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge.

#### **Affections particulières :**

Le zolmitriptan doit être administré avec prudence en présence d'affections pouvant modifier l'absorption, la biotransformation ou l'élimination des médicaments, par exemple l'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique).

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

On n'a observé aucun effet du zolmitriptan sur les épreuves de laboratoire courantes.

#### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

**On a rapporté des événements cardiaques graves, parfois mortels, avec les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Ces événements extrêmement rares ont été rapportés surtout chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les événements rapportés comprenaient : angiospasme coronarien, ischémie myocardique transitoire, angine, infarctus du myocarde, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).**

#### **Réactions indésirables signalées au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent d'identifier les réactions indésirables liées au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

Les fréquences des effets indésirables signalés correspondent aux valeurs suivantes :

Très fréquents ( $\geq 10$  %)

Fréquents ( $\geq 1$  % -  $< 10$  %)

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

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

Très rares ( $< 0,01$  %)

### **Expérience provenant des essais cliniques contrôlés sur le zolmitriptan**

**Réactions indésirables typiques des agonistes 5-HT<sub>1</sub>** : Comme les autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, le zolmitriptan a été associé à des sensations parfois intenses de : lourdeur, pression, serrement ou douleur. Ces sensations peuvent affecter n'importe quelle partie du corps, dont : poitrine, gorge, cou, mâchoire et membre supérieur.

On a signalé, comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, de très rares cas d'angine et d'infarctus du myocarde.

On a rapporté une augmentation transitoire de la TA générale, en présence ou non d'antécédents d'hypertension. Très rarement, cette augmentation de TA était associée à des événements cliniques importants. On a rapporté des cas isolés de : douleur thoracique, œdème pulmonaire, spasme coronarien, ischémie cérébrale transitoire, angine et hémorragie sous-arachnoïdienne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Augmentation de la tension artérielle).

On a rapporté de rares cas d'hypersensibilité, dont : urticaire et œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

### **EXPÉRIENCE AVEC LE COMPRIMÉ ORDINAIRE DE ZOLMITRIPTAN**

**Innocuité à court terme** : Lors des essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1673 patients ont reçu au moins une dose de zolmitriptan. Le tableau suivant (tableau 1) résume les réactions indésirables survenues dans 5 essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des migraineux. Les événements survenus à fréquence  $\geq 1$  % sous zolmitriptan (1 mg, 2,5 mg ou 5 mg) et plus fréquemment sous zolmitriptan que sous placebo sont inclus. Les événements cités ont été observés sous surveillance étroite, au cours d'essais cliniques menés auprès d'une population soigneusement choisie. Les fréquences rapportées pourraient ne pas s'appliquer dans la pratique clinique réelle, ou encore lors d'autres essais cliniques, puisque les conditions d'utilisation, les conditions de rapport et le type de patient pourraient être différents.

Plusieurs réactions indésirables semblent liées à la dose, notamment : paresthésies, sensation de lourdeur ou de serrement (poitrine, cou, mâchoire, gorge), étourdissements, somnolence et, possiblement, asthénie et nausées.

**Tableau 1 Essais cliniques (5) contrôlés par placebo sur la migraine (1 seule crise) -- Réactions indésirables liées au traitement -- Fréquence :  $\geq 1$  % des patients sous zolmitriptan**

Nombre de patients	Placebo	Zolmitriptan 1 mg	Zolmitriptan 2,5 mg	Zolmitriptan 5 mg
	401	163	498	1012
	Fréquence en %			
<b>Symptômes possiblement cardiaques :</b>				
Sensations* cou/gorge/ mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* poitrine/thorax	1,2	1,8	3,4	3,8
Sensations* membres supérieurs	0,5	2,4	4,2	4,1
Palpitations	0,7	0	0,2	2,2
<b>Autres systèmes :</b>				
<u>Système nerveux :</u>				
étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
nervosité	0,2	0	1,4	0,7
somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
pensée anormale	0,5	0	1,2	0,3
tremblement	0,7	0,6	1,0	0,7
vertige	0	0	0	1,5
hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif :</u>				
diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
bouche sèche	1,7	4,9	3,2	3,2
dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
dysphagie	0	0	0	1,8
nausée	3,7	3,7	9,0	6,2
vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Divers :</u>				
asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
sensations* membres (supérieurs et inférieurs)	0,7	0,6	0,4	1,6
sensations* membres (inférieurs)	0,7	1,2	0,4	1,8
sensations* endroit non spécifié	5,2	4,9	5,8	9,2
douleur abdominale	1,7	1,2	0,6	1,3
réaction aggravée	1,0	1,2	1,0	0,7
Sensations* 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
sudation	1,2	0	1,6	2,5

Nombre de patients	Placebo	Zolmitriptan 1 mg	Zolmitriptan 2,5 mg	Zolmitriptan 5 mg
	401	163	498	1012
	Fréquence en %			
dysgueusie	0,5	2,5	0,6	0,7

\* Le terme « sensations » englobe les réactions indésirables ressenties sous forme de : douleur, malaise, pression, lourdeur, serrement, sensation de chaleur ou de brûlure, picotements et paresthésies.

Le zolmitriptan est généralement bien toléré. Quelle que soit la dose, la plupart des réactions indésirables étaient légères ou modérées; elles étaient généralement transitoires et disparaissaient spontanément. La fréquence des réactions indésirables, dans les essais cliniques contrôlés, était indépendante du sexe, du poids, de l'âge, de l'utilisation de médicaments prophylactiques et de la présence d'aura. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet de la race sur la fréquence des réactions indésirables.

**Innocuité à long terme :** Dans une étude ouverte au long cours, où les patients pouvaient traiter de multiples crises migraineuses durant  $\leq 1$  an, 8 % des patients (167 sur 2058) se sont retirés de l'étude par suite de réaction indésirable. Dans cette étude, les patients pouvaient traiter la crise de migraine avec une dose unique de 5 mg de zolmitriptan ou avec une dose de départ de 5 mg, suivie d'une deuxième dose de 5 mg au besoin (5+5 mg). Les réactions indésirables les plus fréquentes (fréquence  $\geq 5$  %) après 5 mg et 5+5 mg, respectivement, sont présentées par ordre décroissant de fréquence : sensations\* cou/gorge (16 % et 15 %), sensations\* tête/visage (15 % et 14 %), asthénie (14 % et 14 %), sensations\* - endroit non précisé (12 % et 11 %), sensations\* membres (11 % et 11 %), nausées (12 % et 8 %), étourdissements (11 % et 9 %), somnolence (10 % et 10 %), sensations\* poitrine/thorax (7 % et 7 %), bouche sèche (4 % et 5 %) et hyperesthésie (5 % et 4 %). Cette étude ne disposant pas d'un groupe témoin, la responsabilité du zolmitriptan dans ces réactions ne peut être déterminée avec certitude (\*voir note sous le tableau 1). L'innocuité à long terme de la dose de 2,5 mg n'a pas été évaluée dans cette étude.

**Autres réactions :** On trouvera ici la fréquence des réactions indésirables signalées moins souvent. Certaines réactions ayant été observées dans des études ouvertes non contrôlées, la relation de cause à effet entre le zolmitriptan et ces réactions ne peut être établie avec certitude. De plus, l'estimation quantitative de fréquence est limitée par la variabilité associée aux signalements de réactions indésirables et à la terminologie employée pour les décrire, etc. La fréquence des réactions est obtenue en divisant le nombre de patients sous zolmitriptan (n=4027) ayant signalé une réaction par le nombre total de patients sous zolmitriptan. Toutes les réactions rapportées sont énumérées, sauf celles figurant déjà au tableau 3, celles où les termes utilisés étaient trop généraux pour être informatifs et celles ne pouvant raisonnablement être attribuées au médicament. Les réactions sont classées par système et énumérées par fréquence décroissante, en fonction des définitions suivantes : peu fréquentes (de 1/100 à 1/1000), et rares (moins de 1/1000).

Sensation atypique : Peu fréquente : hyperesthésie.

Général : Peu fréquentes : réactions allergiques, frissons, œdème facial, fièvre, malaises, photosensibilité.

Appareil cardiovasculaire : Peu fréquentes : arythmies, hypertension, syncope. Rares : bradycardie, extrasystoles, hypotension posturale, allongement de l'intervalle Q-T, thrombophlébite; on a également rapporté, avec ou sans antécédent d'hypertension, de rares cas de : tachycardie, palpitations et augmentation transitoire de TA générale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Augmentation de la tension artérielle).

Appareil digestif : Peu fréquentes : appétit accru, œdème de la langue, œsophagite, gastro-entérite, anomalies du bilan hépatique et soif. Rares : anorexie, constipation, gastrite, hématomérose, pancréatite, méléna, ulcère.

Sang : Peu fréquentes : ecchymoses. Rares : cyanose, thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie.

Métabolisme : Peu fréquent : œdème. Rares : hyperglycémie, augmentation de la phosphatase alcaline.

Appareil locomoteur : Peu fréquentes : dorsalgie, crampes aux jambes, ténosynovite. Rares : arthrite, tétanie, tressautements.

Système nerveux : Peu fréquentes : agitation, anxiété, dépression, labilité émotionnelle, insomnie. Rares : akathisie, amnésie, apathie, ataxie, dystonie, euphorie, hallucinations, ischémie cérébrale, hyperkinésie, hypotonie, hypertonie, irritabilité, céphalées.

Appareil respiratoire : Peu fréquentes : bronchite, bronchospasme, épistaxis, hoquet, laryngite, bâillements. Rares : apnée, changement de la voix.

Peau : Peu fréquentes : prurit, éruptions cutanées. Rares : urticaire, œdème de Quincke.

Organes des sens : Peu fréquentes : sécheresse des yeux, douleurs oculaires, hyperacousie, otalgie, parosmie, acouphène. Rares : diplopie, larmoiement.

Appareil génito-urinaire : Peu fréquentes : hématurie, cystite, polyurie, pollakiurie, miction impérieuse. Rares : avortement spontané, dysménorrhée.

## **DONNÉES PROVENANT DES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS SUR LES COMPRIMÉS À DISSOLUTION ORALE DE ZOLMITRIPTAN**

**Innocuité à court terme** : Dans un essai international à double insu, contrôlé par placebo, portant sur l'efficacité et la tolérabilité des comprimés à dissolution orale de zolmitriptan à 2,5 mg dans le traitement à court terme de la crise de migraine chez l'adulte, 231 patients ont reçu  $\geq 1$  dose du médicament étudié. La plupart des réactions indésirables étaient légères ou modérées, et aucune n'a motivé le retrait de l'étude. Le type de réactions indésirables rapportées correspondait aux effets connus des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> et était similaire au type rapporté avec les comprimés classiques de zolmitriptan. Les réactions indésirables rapportées le plus fréquemment (>2 %) avec le médicament étudié, par rapport au placebo, étaient : asthénie (3 % c. 1 %), serrement (3 % c. <1 %), somnolence (3 % c. 2 %), étourdissements (3 % c. 1 %), paresthésies (3 % c. 2 %), hyperesthésie (2 % c. 0 %), pharyngite (2 % c. 0 %) et nausée (2 % c. 1 %).

### **Résultats globaux des essais cliniques**

Dans un regroupement de 51 études ouvertes et contrôlées par placebo, on a signalé les réactions indésirables déjà citées, à la fréquence indiquée, à l'exception des réactions indésirables suivantes, dont la fréquence de signalement était plus élevée. En tout, 17 301 migraineux ont reçu du zolmitriptan. Les réactions sont classées par système et énumérées par fréquence décroissante, en fonction des définitions suivantes : fréquentes (de 1/10 à 1/100 patients), peu fréquentes (de 1/100 à 1/1000).

Cœur : Peu fréquente : tachycardie.

Troubles gastro-intestinaux : La dysphagie, les vomissements et la douleur abdominale étaient fréquents.

Système nerveux : Fréquente : céphalée.

Vaisseaux : Peu fréquente : augmentation transitoire de la tension artérielle générale.

Les sensations de lourdeur, serrement, douleur ou pression (gorge, cou, membres, poitrine) étaient fréquentes (fréquence analogue à celle inscrite aux tableaux 1 et 2).

### **Réactions indésirables : populations particulières**

#### Adolescents (12-17 ans)

Le tableau 2 résume les réactions indésirables observées dans l'unique étude randomisée, contrôlée par placebo, menée auprès de 696 adolescents migraineux de 12 à 17 ans (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

**Tableau 2 Essai clinique (1) mené chez l'adolescent -- Réactions indésirables de fréquence  $\geq 1$  % sous zolmitriptan**

Appareil / Système et réaction indésirable (Définitions : COSTART) <sup>a</sup>	Pourcentage de patients Comprimés de zolmitriptan			
	Placebo (N=176)	2,5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitations	0	0	1,1	0
<b>Organisme entier</b>				
Serrement	1,1	2,9	5,7	11,2
Asthénie	1,1	1,8	1,1	5,1
Douleur	0	1,8	1,7	5,1
Cervicalgie	0	0,6	1,7	3,4
Douleur abdominale	0,6	1,2	0	1,7
Céphalée	0	1,2	2,9	1,1
Malaise	0	0	2,3	0,6
Pression	0	1,8	0,6	0,6
Rigidité	0	0	0,6	2,8
Lourdeur	1,1	0,6	0	1,1
<b>Appareil digestif</b>				
Nausée	1,1	5,8	2,9	7,9

Vomissements	1,1	0,6	1,7	4,5
Bouche sèche	0,6	1,8	1,1	1,1
<b>Système nerveux</b>				
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
Paresthésies nasales	0	2,3	0,6	0
Tremblements	0	0	0	1,7
Hyperesthésie	0	0	0	1,1
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	0,6	2,9	2,3	1,7
Dyspnée	0,6	0	1,1	0,6
<b>Appareil locomoteur</b>				
Myalgie	0	0	1,1	0,6
<b>Peau et phanères</b>				
Sudation	0	0	0	1,7
<b>Organes des sens</b>				
Douleur oculaire	0	0,6	1,1	0,6
Amblyopie	0	0	0	1,1

### **Réactions indésirables signalées en pharmacovigilance**

En plus des réactions indésirables rapportées durant les essais cliniques sur le zolmitriptan, les réactions indésirables suivantes ont été signalées à travers le monde par des patients sous zolmitriptan, depuis la mise en marché. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer leur fréquence ou d'établir un lien de causalité.

Des signalements de pharmacovigilance ont fait état de réactions indésirables graves aux comprimés de zolmitriptan. Ces réactions, extrêmement rares, sont généralement survenues en présence de facteurs de risque de coronaropathie. Ces réactions comprenaient : spasme coronarien, ischémie myocardique transitoire, angine et infarctus du myocarde (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, on a signalé de rares cas d'anaphylaxie (ou de réactions de type anaphylactique) et d'ischémie digestive (dont : colite ischémique, infarctus mésentérique, infarctus ou nécrose splénique) pouvant provoquer diarrhée sanglante et douleurs abdominales.

La pharmacovigilance sur d'autres triptans comporte un petit nombre de signalements de réactions indésirables cliniquement graves, survenues chez des enfants (<12 ans) et des adolescents (12-17 ans), ressemblant à certaines réactions rapportés comme rares chez l'adulte.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions avec des médicaments**

**Dérivés de l'ergot :** On a rapporté que les dérivés de l'ergot de seigle provoquaient des réactions angiospastiques prolongées. Les effets angiospastiques pouvant, théoriquement, être additifs, l'administration de produits dérivés de l'ergot ou de type ergot (p. ex : dihydroergotamine ou méthysergide) est contre-indiquée dans les 24 heures avant ou après la prise de zolmitriptan (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :** L'administration de zolmitriptan avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> n'a pas été étudiée chez le migraineux. Puisque, théoriquement, la coadministration de plusieurs agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pourrait augmenter le risque d'angiospasm coronarien, il est contre-indiqué d'administrer ces médicaments dans les 24 heures avant ou après la prise de zolmitriptan (voir CONTRE-INDICATIONS).

Toutes les études d'interactions médicamenteuses décrites ci-dessous ont été menées sur des volontaires sains ayant pris une seule dose de 10 mg de zolmitriptan et une seule dose de l'autre médicament, sauf indication contraire.

**Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :** On a observé, chez un petit nombre de sujets ayant reçu 150 mg (BID x 1 sem.) de moclobémide, inhibiteur spécifique de la MAO-A, une augmentation d'environ 26 % de la SSC et la C<sub>max</sub> du zolmitriptan, et de 300 % de la SSC et de la C<sub>max</sub> du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan. L'administration de sélégiline, inhibiteur sélectif de la MAO-B (10 mg/jour x 1 sem.), était sans effet sur les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan et de son du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan. La spécificité de la sélégiline diminue sous forte dose et varie d'un patient à l'autre. La coadministration de zolmitriptan et d'un IMAO est donc contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Cimétidine et autres inhibiteurs du CYP1A2 :** Après administration de cimétidine, inhibiteur global des cytochromes P450, la demi-vie et la SSC du zolmitriptan et de son dérivé actif doubleraient. Les patients sous cimétidine ne doivent pas dépasser 5 mg de zolmitriptan par 24 heures. D'après le profil général d'interactions, on ne peut exclure une interaction avec les inhibiteurs spécifiques du CYP1A2. On recommande donc une baisse analogue de la dose en présence de composés de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (p. ex. ciprofloxacine). L'administration de rifampicine n'affectait pas de manière cliniquement significative la pharmacocinétique du zolmitriptan et de son dérivé actif.

**Contraceptifs oraux :** Une analyse rétrospective regroupant les données pharmacocinétiques des diverses études a établi que le taux plasmatique moyen du zolmitriptan était généralement plus élevé chez les femmes sous anovulants que chez celles qui n'en prenaient pas. La C<sub>max</sub> et la SSC moyennes du zolmitriptan augmentaient, respectivement, de 30 % et de 50 %, et le T<sub>max</sub> était retardé de 30 minutes chez les femmes sous anovulants. L'effet du zolmitriptan sur la pharmacocinétique des anovulants n'a pas été étudié.

**Propranolol :** Le propranolol (160 mg/jour x 1 sem.) augmentait de 1,5 fois la C<sub>max</sub> et la SSC du zolmitriptan. La C<sub>max</sub> et la du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan. baissaient respectivement de 30 % et de 15 %. Cette interaction était dénuée d'effet sur la TA ou la fréquence cardiaque après coadministration de propranolol et de zolmitriptan.

**Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline :**

On a rapporté des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels lors de coadministration de triptans et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La pharmacocinétique et les effets du zolmitriptan sur la TA n'étaient pas affectés par un prétraitement oral de 4 semaines par la fluoxétine (20 mg/jour). Les effets du zolmitriptan sur la biotransformation de la fluoxétine n'ont pas été évalués.

**Acétaminophène** : Après coadministration d'une dose unique de zolmitriptan (10 mg) et d'acétaminophène (1 g), on n'observait aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du zolmitriptan. Le zolmitriptan abaissait la SSC et la  $C_{max}$  de l'acétaminophène de 11 % et de 31 %, respectivement, et retardait le  $T_{max}$  de l'acétaminophène d'une heure.

**Métoclopramide** : Le métoclopramide (dose unique de 10 mg) était sans effet sur la pharmacocinétique du zolmitriptan et de ses dérivés.

#### **Interactions médicament- plante médicinale**

Millepertuis : Des effets indésirables pourraient être plus courants durant l'emploi concomitant de triptans et de produits à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Considérations posologiques**

*APO-ZOLMITRIPTAN/APO-ZOLMITRIPTAN RAPID (zolmitriptan) est indiqué uniquement pour le traitement à court terme de la crise de migraine. APO-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé en prophylaxie.*

La dose de départ recommandée d'APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID, chez l'adulte, est de 2,5 mg.

Si la migraine reprend, on peut répéter la dose après 2 heures. Quelle que soit la forme pharmaceutique, la dose ne doit pas être répétée avant 2 heures. Il ne faut pas dépasser 10 mg comme dose cumulative totale par 24 heures.

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

On n'a pas encore établi l'innocuité de traiter plus de 3 crises migraineuses en un mois par le zolmitriptan.

**Insuffisance hépatique** : L'insuffisance hépatique modérée ou grave diminue la clairance du zolmitriptan; on a observé, dans certains cas, une augmentation significative de la TA. On recommande d'utiliser une dose réduite (<2,5 mg) et de surveiller la TA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique).

**Hypertension** : APO-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé en présence d'hypertension non maîtrisée ou grave. En présence d'hypertension légère ou modérée, il faut user de prudence et prescrire la plus petite dose efficace.

**Cimétidine et autres inhibiteurs du CYP1A2** : Les patients qui prennent de la cimétidine et autres inhibiteurs du CYP1A2 ne doivent pas dépasser 5 mg d'APO-ZOLMITRIPTAN par 24 heures (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

#### **Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN**

*Adultes* : La dose unique efficace minimale d'APO-ZOLMITRIPTAN, chez l'adulte, s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. On peut obtenir une dose avoisinant 1 mg en brisant en 2 un comprimé de 2,5 mg.

Dans les essais cliniques contrôlés, les doses uniques de 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg de zolmitriptan en comprimés ordinaires se sont avérées efficaces dans le traitement à court terme de la migraine. Dans la seule comparaison directe des doses de 2,5 et de 5 mg, la dose plus forte de zolmitriptan procurait peu d'avantages additionnels et entraînait plus de réactions indésirables (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Tableau 1 et Partie II, ESSAIS CLINIQUES, Tableau 4).

#### **Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN RAPID**

*Adultes* : La dose unique efficace minimale de zolmitriptan, chez l'adulte, s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. Le comprimé à dissolution orale à 2,5 mg d'APO-ZOLMITRIPTAN RAPID ne peut être brisé pour obtenir une dose d'environ 1 mg.

Le comprimé à dissolution orale à 2,5 mg d'APO-ZOLMITRIPTAN RAPID se dissout rapidement sur la langue et le patient l'avale avec sa salive. APO-ZOLMITRIPTAN RAPID pouvant être pris sans eau, il peut être administré rapidement pour traiter une crise de migraine. Cette présentation peut également être utile en présence de nausée empêchant la prise de liquides durant une migraine, ou si le patient n'aime pas avaler les comprimés classiques.

### **Administration**

#### **Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN**

Le comprimé doit être avalé avec de l'eau.

#### **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID**

Placer le comprimé sur la langue, où il se dissoudra dans la salive. Le comprimé se dissout sans eau.

#### **SURDOSE**

On ne dispose d'aucune expérience clinique sur la surdose. Une dose orale unique de 50 mg de zolmitriptan administrée à des volontaires produisait souvent de la sédation.

La demi-vie d'élimination du zolmitriptan va de 2,5 à 3 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE); la surveillance des cas de surdose d'APO-ZOLMITRIPTAN doit donc durer au moins 15 heures, ou tant que les signes et les symptômes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au zolmitriptan. En cas d'intoxication grave, on recommande d'appliquer un protocole de soins intensifs : dégager les voies respiratoires, oxygéner et ventiler le patient, superviser et soutenir l'appareil cardiovasculaire.

On ignore l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur le taux sérique du zolmitriptan.

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action et pharmacodynamie

Le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine<sub>1</sub> (5-HT<sub>1B/1D</sub>). Il manifeste une affinité marquée pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub> et une affinité faible pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Le zolmitriptan manifeste peu d'affinité (mesurée par dosage de radioligands) pour les récepteurs suivants : 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>; adrénergiques alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> ou bêta<sub>1</sub>; histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>; muscariniques; dopaminergique<sub>1</sub> ou dopaminergique<sub>2</sub>; son effet pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime. Le dérivé N-desméthylé du zolmitriptan (N-desméthylzolmitriptan) manifeste également une affinité marquée pour les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> et une affinité faible pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

On a suggéré que les symptômes associés à la migraine résulteraient de l'activation du système trigémino-vasculaire, laquelle provoquerait une vasodilatation crânienne locale et une inflammation neurogène comprenant la libération antidromique de neuropeptides sensitifs (peptide intestinal vasoactif [VIP], substance P et peptide lié au gène de la calcitonine [CGRP]). L'activité antimigraineuse du zolmitriptan résulterait de ses effets agonistes sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> des vaisseaux intracrâniens (dont les anastomoses artérioveineuses) et sur les nerfs sensitifs du système trigéminal; il en résulterait une constriction des vaisseaux intracrâniens et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires.

### Pharmacocinétique

**Absorption et biodisponibilité :** Chez l'humain, le zolmitriptan est absorbé de manière rapide et efficace (≤64 %) après administration orale, le pic plasmatique étant atteint en 2 heures. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère avoisine 40 %. Les aliments sont dénués d'effet important sur la biodisponibilité du zolmitriptan.

Durant une crise de migraine modérée ou grave, la SSC<sub>0-4</sub> et la C<sub>max</sub> moyennes du zolmitriptan diminuaient respectivement de 40 % et de 25 %, et le T<sub>max</sub> moyen était retardé de 0,5 heure, par rapport aux valeurs obtenues chez les mêmes patients (2 sexes) hors migraine.

*Cinétique plasmatique et élimination du médicament :* Le zolmitriptan, en dose unique chez des volontaires sains, manifestait une cinétique linéaire dans la fourchette de doses de 2,5 à 50 mg.

**Distribution :** Le volume apparent moyen de distribution est de 7,0 l/kg. Le zolmitriptan est lié aux protéines plasmatiques à 25 %, dans la fourchette de concentrations de 10 à 1000 ng/l.

On n'observe aucune évidence d'accumulation du zolmitriptan après doses multiples ( $\leq 10$  mg).

#### **Biotransformation et excrétion :**

Le métabolisme du zolmitriptan dépend du CYP1A2 et le métabolisme du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan fait intervenir le système enzymatique de la monoamine-oxydase A (MAOA). Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par la biotransformation hépatique, suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. Les enzymes responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore complètement définies. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan varie de 2,5 à 3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne du zolmitriptan est de 31,5 mL/min/kg, dont le sixième est attribuable à la clairance rénale. La clairance rénale est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire rénale.

Dans une étude où l'on administrait du zolmitriptan radiomarqué par voie orale à des volontaires sains, la dose de zolmitriptan- $C^{14}$  était excrétée à 64 % dans l'urine et à 30 % dans les fèces. Environ 8 % de la dose aboutissait dans l'urine sous forme inchangée. L'acide indole-acétique et les dérivés N-oxyde, inactifs, représentaient respectivement 31 % et 7 % de la dose, tandis que le dérivé actif N-desméthylzolmitriptan représentait 4 %.

Après conversion du zolmitriptan en dérivé métabolite actif N-desméthylzolmitriptan, la concentration du dérivé atteint les 2/3 de celle du zolmitriptan. L'activité du dérivé N-desméthylé sur les récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> étant 2-6 fois plus puissante que celle de la molécule mère, le dérivé pourrait fournir une part importante de l'effet global après administration de zolmitriptan. La demi-vie du dérivé métabolite actif N-desméthylzolmitriptan est de 3 heures, le  $T_{max}$  avoisinant 2 à 3 heures.

#### **Populations et affections particulières**

**Adolescents (12-17 ans) :** Dans une étude pharmacocinétique sur dose unique de 5 mg de zolmitriptan, l'exposition générale à la molécule mère ne différait pas significativement entre adolescents et adultes. Par contre, le taux plasmatique du dérivé actif était beaucoup plus élevé (40-50 %) chez l'adolescent que chez l'adulte.

**Gériatrie (>65 ans) :** Chez des volontaires sains de 65 à 76 ans non migraineux, la pharmacocinétique du zolmitriptan était similaire à celle observée chez des volontaires non migraineux de 18 à 39 ans.

**Sexe :** Le taux plasmatique moyen du zolmitriptan était 1,5 fois plus élevé chez la femme que chez l'homme.

**Race :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique du zolmitriptan n'a pas été étudié spécifiquement. L'analyse rétrospective de données pharmacocinétiques entre sujets d'origine japonaise et d'autres de race blanche n'a mis au jour aucune différence importante.

**Insuffisance hépatique :** Une étude sur les effets de maladies hépatiques sur la pharmacocinétique du zolmitriptan a révélé que la SSC et la  $C_{max}$  augmentaient respectivement de 94 % et de 50 % en présence de maladie hépatique modérée, et de 226 % et de 47 %, en présence de maladie du foie grave, par rapport aux volontaires sains. L'exposition aux dérivés, dont le du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan., diminuait. La SSC et la  $C_{max}$  le du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan diminuaient respectivement de 33 % et de 44 % en

présence de maladie du foie modérée, et de 82 % et de 90 % en présence de maladie du foie grave.

Les effets des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique du zolmitriptan pour vaporisation nasale n'ont pas été évalués. Les deux formulations produisant une exposition comparable, les comprimés et le vaporisateur nasal de zolmitriptan doivent faire l'objet du même ajustement posologique; on doit les administrer avec prudence en présence de maladies hépatiques, généralement à dose inférieure à 2,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La demi-vie plasmatique ( $T_{1/2}$ ) du zolmitriptan atteignait 4,7 heures chez les volontaires sains, 7,3 heures en présence de maladie du foie modérée et 12 heures en présence de maladie du foie grave. Les valeurs correspondantes de  $T_{1/2}$  pour le du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan atteignaient respectivement 5,7 heures, 7,5 heures et 7,8 heures.

Sept patients sur 27 atteints d'insuffisance hépatique (modérée : 4; grave : 3) présentaient une augmentation de 20-80 mmHg de la TA systolique et/ou diastolique après une dose de 10 mg. Il faut donc user de prudence avec le zolmitriptan en présence de maladie du foie modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Après administration orale à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : 5-25 ml/min), la clairance du zolmitriptan diminuait de 25 % par rapport à la normale (ClCr  $\geq$ 70 ml/min). On n'observait aucun changement important dans la clairance du zolmitriptan en présence d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 26-50 ml/min). On n'a pas évalué les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du zolmitriptan pour vaporisation nasale.

**Hypertension :** On n'a observé aucun changement dans la pharmacocinétique du zolmitriptan en présence d'HTA légère ou modérée par rapport à des témoins normotendus. Dans cette étude, à échantillon limité, on observait une légère augmentation de la TA systolique et diastolique ( $\approx$ 3 mmHg), proportionnelle à la dose, qui ne différait pas selon que la TA de départ était normale (groupe témoin), légèrement élevée ou modérément élevée.

## RANGEMENT ET STABILITÉ

Les comprimés APO-ZOLMITRIPTAN doivent être rangés à température ambiante, entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

Les comprimés APO-ZOLMITRIPTAN RAPID doivent être rangés à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes pharmaceutiques offertes

#### Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN

APO-ZOLMITRIPTAN 2,5 mg : comprimé jaune, rond, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « ZOL » sur « 2.5 » de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 3 ou de 6 comprimés.

## **Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN RAPID**

Comprimé à dissolution orale APO-ZOLMITRIPTAN RAPID à 2,5 mg : chaque comprimé blanc ou blanc cassé, rond, plat, à rebords biseautés, gravé « APO » d'un côté et « ZOL » sur « 2.5 » de l'autre, contient 2,5 mg de zolmitriptan. Offert en plaquettes alvéolées de 2 ou de 6 comprimés à dissolution orale.

### **Composition**

#### **Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN**

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 8000, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

#### **Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN RAPID**

En plus de l'ingrédient actif zolmitriptan, chaque comprimé à dissolution orale contient également les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, silice colloïdale, crospovidone, saveur naturelle d'orange, stéarate de magnésium, mannitol et cellulose microcristalline.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

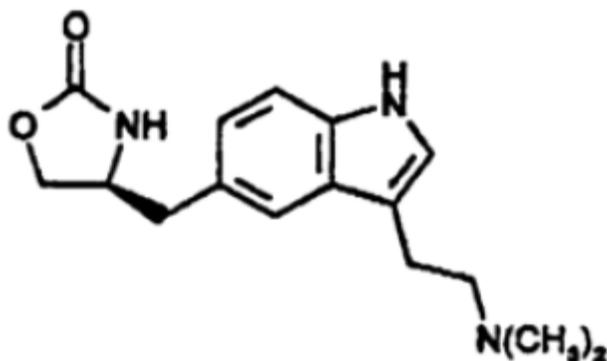
**Produit actif :**

**Dénomination internationale :** Zolmitriptan

**Nom chimique** (S)-4-[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]méthyl]-2-oxazolidinone  
(4S)-4-[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]méthyl]-2-oxazolidinone

**Formule moléculaire et poids moléculaire** C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> et 287,36

**Structure moléculaire :**



**Propriétés physicochimiques** Poudre blanche ou presque blanche

**Solubilité :** Légèrement soluble dans l'eau (1,3 mg/ml à 25 °C) et dans l'acide chlorhydrique à 0,1 M (33 mg/ml à 25 °C)

**pKa :** 9,64 ± 0,01

**Coefficient de partage** Log KD (octanol-1-ol/eau) = -1,0

**Point de fusion** Entre 139 °C et 141 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparée

#### Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN

Une étude de biodisponibilité comparée randomisée croisée à double insu après dose unique a été menée auprès de 24 volontaires masculins à jeun; toutefois, seuls les 21 sujets ayant complété l'étude sont représentés dans l'analyse pharmacocinétique. La vitesse et le taux d'absorption du composé analysé ont été mesurés et comparés après administration d'une dose orale unique d'APO-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) ou de comprimés de ZOMIG®. Les résultats obtenus sont résumés au tableau suivant.

**Tableau3 : Résumé des données de biodisponibilité comparée**

Moyennes géométriques et arithmétiques (CV %)				
Paramètre	Comprimés Apo-Zolmitriptan* (Apotex Inc.)	Comprimés ZOMIG® † (AstraZeneca Canada Inc.), (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%) #
SSC <sub>t</sub> (pg•h/ml)	30815,8 32826,9 (39)	31019,3 34025,5 (43)	99,3	88,4 - 111,6
SSC <sub>RefTmax</sub> (pg•h/ml;)	3761,6 5853,6 (97)	4203,9 6163,9 (90)	89,5	75,7 - 105,7
SSC <sub>inf</sub> (pg•h/ml)	32354,2 34533,4 ( 39)	32580,2 35678,3 (43)	99,3	88,8 - 111,0
C <sub>max</sub> (pg/ml)	5838,3 6040,5 (28)	5456,5 5958,6 (39)	107,0	90,7 - 126,2
T <sub>max</sub> <sup>Ψ</sup> (h)	1,25 (0,50 -- 5,00)	1,25 (0,50 -- 3,50)		
T <sub>demi</sub> <sup>§</sup> (h)	5,28 (35)	5,26 (23)		
<p>Ψ Médiane (fourchette) seulement.            § Moyenne arithmétique (CV %) seulement.            # Basé sur la moyenne des moindres carrés.            † Les comprimés Zomig® , achetés au Canada, sont fabriqués par AstraZeneca Canada Inc.            * Les comprimés Apo-Zolmitriptan sont fabriqués par Apotex Inc., Canada.</p>				

#### Comprimés APO-ZOLMITRIPTAN RAPID

Une étude de biodisponibilité comparée randomisée croisée à double insu après dose unique a été menée auprès de 23 volontaires masculins à jeun. La vitesse et le taux d'absorption du zolmitriptan ont été mesurés et comparés après administration d'une dose orale unique (1 x 2,5 mg) de comprimés à dissolution orale APO-ZOLMITRIPTAN RAPID (zolmitriptan) ou de comprimés de ZOMIG Rapidmelt® (zolmitriptan). Les résultats obtenus sont résumés au tableau suivant.

**Tableau 4 : Résumé des données de biodisponibilité comparée**

Résumé des données de biodisponibilité Zolmitriptan Dose unique de 2,5 mg : 1 comprimé de 2,5 mg Données d'observation Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	*Produit à l'étude	†Produit de référence	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%) #
SSC <sub>t</sub> (pg•h/ml)	25424,8 26869,8 (32)	26330,0 27765,3 (31)	96,6	92,1 – 101,3
SSC <sub>RefTmax</sub> (pg•h/ml;)	4270,0 6252,9 (74)	4785,4 5693,7 (58)	89,2	72,4 – 109,9
SSC <sub>inf</sub> (pg•h/ml)	26710,2 28193,7 (32)	27676,3 29210,2 (31)	96,5	92,6 – 100,6
C <sub>max</sub> (pg/ml)	4567,9 4883,5 (35)	4534,1 4757,8 (30)	100,7	91,8 – 110,6
T <sub>max</sub> <sup>ψ</sup> (h)	1,75 (0,50 – 3,67)	2,00 (0,75 – 5,00)		
T <sub>demi</sub> <sup>§</sup> (h)	5,32 (20)	5,41 (18)		
* Comprimés à dissolution orale APO-ZOLMITRIPTAN RAPID (zolmitriptan) (Apotex Inc.) † Les comprimés Zomig Rapidmelt® (zolmitriptan) (AstraZeneca Canada Inc.) ont été achetés au Canada. ψ Médiane (fourchette) seulement. § Moyenne arithmétique (CV %) seulement. # Basé sur la moyenne des moindres carrés.				

### **Autres études**

L'efficacité des comprimés de zolmitriptan, non affectée par la présence d'aura, ne dépendait pas non plus des facteurs suivants : durée de la céphalée avant le traitement, date des

menstruations, sexe, âge, poids, nausées avant le traitement ou usage concomitant d'antimigraineux prophylactiques courants.

### **COMPRIMÉS ORDINAIRES DE ZOLMITRIPTAN**

L'efficacité des comprimés ordinaires de zolmitriptan dans le traitement à court terme de la crise de migraine a été évaluée dans 5 études cliniques randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, dont 2 utilisaient une dose de 1 mg, 2 une dose de 2,5 mg et 4 une dose de 5 mg. Toutes ces études comparaient l'effet du zolmitriptan à celui du placebo dans le traitement d'une seule crise migraineuse. Toutes les études utilisaient la formulation offerte sur le marché. Dans l'étude 1, réalisée dans un seul centre, les patients prenaient le médicament en milieu clinique. Dans les autres études, les patients étaient traités en externe. Les patients ayant déjà utilisé du sumatriptan étaient exclus de l'étude 4, mais non des autres études. Les patients de ces 5 études étaient surtout des femmes (82 %) et surtout de race blanche (97 %); l'âge moyen était de 40 ans (12-65 ans). Les patients étaient avisés de traiter une céphalée modérée ou grave. La réponse de la céphalée (définition : baisse d'intensité de grave ou modérée à faible ou nulle) était évaluée 1 heure, 2 heures et (dans la plupart des études) 4 heures après la prise. Les symptômes associés (p. ex. : nausées, photophobie et phonophobie) étaient également évalués. On évaluait le maintien de la réponse jusqu'à 24 heures après administration. Il était permis de prendre une deuxième dose de zolmitriptan (ou un autre médicament) de 2 à 24 heures après la dose initiale, afin de traiter les céphalées persistantes et récidivantes. La fréquence et l'horaire d'utilisation des traitements additionnels étaient également notées.

Le tableau 5 résume les données d'efficacité des comprimés ordinaires de zolmitriptan dans 5 essais contrôlés par placebo, dont 4 essais multicentriques. Le pourcentage de patients soulagés de leur douleur (degré 1 ou 0) 2 heures après le traitement (paramètre principal d'efficacité) était significativement plus élevé sous zolmitriptan, quelle que soit la dose, que sous placebo. Dans l'étude 3, qui comparait directement les doses de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg, on observait un pourcentage statistiquement plus élevé de patients soulagés après 2 heures sous forte dose (2,5 ou 5 mg) que sous faible dose (1 mg). On n'observait pas de différence statistiquement significative dans le paramètre principal de soulagement de la douleur (1 ou 0) après 2 heures (ou à tout autre moment) entre la dose de 2,5 mg et celle de 5 mg.

**Tableau 5 Pourcentage de patients ayant connu un soulagement de la douleur (1/0)\* 2 heures après la dose - Analyse en intention de traiter**

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

\* p ≤ 0,05 c. placebo

\*\* p ≤ 0,01 c. 1 mg

- † p 0,01 c. placebo
- = Non étudié
- ◆ Définition du soulagement de la douleur : baisse d'intensité de la céphalée du degré 3 ou 2 (grave ou modérée) au degré 1 ou 0 (légère ou nulle)

Dans l'étude 3, le pourcentage de patients entièrement soulagés après 2 heures était, statistiquement, significativement plus élevé sous zolmitriptan (comprimés ordinaires) à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg que sous placebo.

Les patients dont la migraine s'accompagnait de photophobie, de phonophobie et de nausées au départ, présentaient une incidence réduite de ces symptômes après administration de zolmitriptan, par rapport au placebo.

De 2 à 24 heures après la dose initiale du médicament à l'étude, les patients pouvaient prendre un traitement additionnel de la douleur, sous la forme d'une 2<sup>e</sup> dose du médicament à l'étude ou d'un autre médicament. La probabilité de devoir prendre une 2<sup>e</sup> dose de zolmitriptan ou un autre antimigraineux dans les 24 heures suivant la dose initiale du médicament à l'étude était moins élevée sous zolmitriptan que sous placebo. Après la dose de 1 mg, la probabilité de devoir prendre une deuxième dose était semblable à celle notée sous placebo, et supérieure à celle observée après les doses de 2,5 et 5 mg.

Dans une étude ouverte sur l'innocuité à long terme du médicament, les patients traitaient de nombreuses migraines avec le zolmitriptan (5 mg) durant  $\leq 1$  an. En tout, 31 579 crises de migraine ont été traitées durant l'étude (nombre moyen de céphalées/patient : 15). Une analyse des patients ayant traité  $\geq 30$  crises de migraine d'intensité modérée ou grave (n = 233) suggère que le taux de réponse de la céphalée après 2 heures se maintient lors d'usage répété de zolmitriptan.

### **COMPRIMÉS DE ZOLMITRIPTAN À DISSOLUTION ORALE**

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés à dissolution orale de zolmitriptan à 2,5 mg dans le traitement à court terme de la crise de migraine chez l'adulte ont été évaluées dans un essai clinique international randomisé, à double insu, contrôlé par placebo. En tout, 471 patients (femmes 87 %; race blanche 97 %; âge moyen 41 ans [18-62]) ont participé à l'étude; 231 ont été randomisés à recevoir le zolmitriptan et 240, le placebo. Les patients étaient avisés de traiter une seule crise de migraine modérée ou grave. En l'absence de soulagement 2 heures après la première dose, il était permis de prendre soit une deuxième dose, soit un médicament de secours. Le soulagement de la migraine (définition : baisse d'intensité de grave ou modérée lors du traitement à faible ou nulle lors de l'évaluation) était évalué 0,5 h, 1 h, 2 h et 4 h après la prise. Le paramètre principal d'efficacité était le soulagement de la migraine après 2 heures.

Par rapport au groupe témoin, un pourcentage statistiquement plus élevé du groupe sous zolmitriptan en comprimés à dissolution orale présentait un soulagement de la migraine après 2 heures (paramètre principal, voir tableau 4). La réponse au zolmitriptan en comprimés à dissolution orale était également statistiquement supérieure à la réponse au placebo après 0,5 heure, 1 heure et 4 heures.

**Tableau 6      Soulagement de la migraine\* après 2 heures -- Pourcentage de patients soulagés dans chaque groupe -- Analyse ITT**

Zolmitriptan à dissolution orale		Placebo		Comparaison statistique Zolmitriptan à dissolution orale contre Placebo
N	Soulagement de la migraine N (%) <sup>a</sup>	N	Soulagement de la migraine N (%) <sup>a</sup>	<i>p</i>
220	138 (63)	236	53 (22)	<0,0001

<sup>a</sup> Pourcentage basé sur le nombre de patients de l'échantillon ITT pour lequel des données 2 heures après la dose étaient disponibles.

ITT Analyse en intention de traiter : patients randomisés ayant reçu le médicament à l'étude et évalués au moins 1 fois.

\* Soulagement de la migraine : baisse d'intensité de grave ou modérée lors du traitement à faible ou nulle lors de l'évaluation.

L'évaluation du nombre de patients soulagés de leur douleur après traitement de la crise de migraine a montré que 27 % des patients sous zolmitriptan en comprimés à dissolution orale étaient soulagés après 2 heures, par rapport à 7 % des patients sous placebo ( $p < 0,001$ ). Le nombre de patients soulagés durant 24 heures après 1 seule dose du médicament à l'essai était également plus élevé sous zolmitriptan en comprimés à dissolution orale (23 %) que sous placebo (7 %).

Le délai moyen de prise d'un deuxième traitement (2<sup>e</sup> dose ou médicament de secours) était 2 fois plus long sous zolmitriptan en comprimés à dissolution orale (5 heures 45 minutes) que sous placebo (2 heures 10 minutes).

L'efficacité et la tolérabilité du zolmitriptan en comprimés à dissolution orale à 2, 5 mg dans le traitement à court terme de la crise de migraine chez l'adulte ont également été évaluées dans un autre essai randomisé à double insu, contrôlé par placebo, multicentrique, à groupes parallèles. En tout, 565 patients (femmes 85 %; race blanche 85 %; âge moyen 41 ans [18-65]) ont été randomisés à recevoir soit le zolmitriptan (n=281) ou un placebo (n=284); les patients ont pris  $\geq 1$  dose du produit. Les patients devaient traiter 2 crises distinctes de migraine légère, modérée ou grave avec le produit. Pour chaque crise, en l'absence de soulagement adéquat 2 heures après la première dose, il était permis de prendre soit une deuxième dose, soit un médicament de secours. Le paramètre principal d'efficacité était le soulagement total de la migraine (définition : passage de douleur légère, modérée ou grave à aucune douleur) après 2 heures. Par rapport au groupe témoin, un pourcentage statistiquement plus élevé du groupe sous zolmitriptan en comprimés à dissolution orale présentait un soulagement total de la migraine après 2 heures (**voir tableau 5**).

**Tableau 7 Soulagement total\* après 2 heures, par groupe -- Analyse ITT**

Crise de migraine	Zolmitriptan à dissolution orale		Placebo		Comparaison statistique Zolmitriptan à dissolution orale contre Placebo
	N	Soulagement de la migraine N (%) <sup>a</sup>	N	Soulagement de la migraine N (%) <sup>a</sup>	<i>p</i>
Total <sup>b</sup>	526	211 (40)	524	104 (20)	<0,001
1 <sup>e</sup> crise <sup>c</sup>	278	114 (41)	282	55 (20)	Non analysé <sup>c</sup>
2 <sup>e</sup> crise <sup>c</sup>	248	97 (39)	242	49 (20)	Non analysé <sup>c</sup>

a Pourcentage basé sur le nombre de crises (N) de l'échantillon ITT pour lequel des données 2 heures après la dose étaient disponibles.

b Le paramètre principal d'efficacité était le taux de soulagement total pour l'ensemble des deux crises

ITT Analyse en intention de traiter : patients randomisés ayant reçu le médicament à l'étude et évalués au moins 1 fois.

\* Soulagement de la migraine : baisse d'intensité de légère, modérée ou grave lors du traitement à nulle lors de l'évaluation.

La fréquence de 2<sup>e</sup> traitement était plus élevée sous placebo pour l'ensemble des 2 crises, par rapport au zolmitriptan en comprimés à dissolution orale; le délai précédant le 2<sup>e</sup> traitement était statistiquement plus court sous placebo ( $p < 0,001$ ).

Lors de l'évaluation du paramètre principal après 2 heures, nausées, photophobie et phonophobie étaient plus souvent soulagées chez les patients ayant traité leurs migraines avec le zolmitriptan en comprimés à dissolution orale que sous placebo.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

***In vitro*** : Les études d'affinité envers divers récepteurs, par dosage de radioligands et dosage sur tissus intacts isolés, ont montré que le zolmitriptan est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui manifeste une affinité marquée pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1D</sub> (pKi = 9,2) et 5-HT<sub>1B</sub> (pKi = 8,2) et une affinité faible pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (pKi = 7,0). Le zolmitriptan manifeste peu d'affinité pour les récepteurs suivants : 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>; adrénergiques alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> et bêta<sub>1</sub>; histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>; muscariniques; dopaminergique<sub>1</sub> et dopaminergique<sub>2</sub>.

***In vivo*** : Chez l'animal anesthésié, le zolmitriptan (0,3-100 mcg/kg i.v.) produisait une baisse soutenue, proportionnelle à la dose, du débit et de la conductance de la carotide (DE<sub>50</sub> chez le chien : 2,9 mcg/kg; chez le chat : 1,1 mcg/kg). Cela reflète une constriction des anastomoses artérioveineuses crâniennes, avec contribution minime de la circulation extra-crânienne. On n'observait aucune réduction équivalente de la conductance et du débit sanguin cérébral chez ces animaux. À 30 mcg/kg et 100 mcg/kg i.v., le zolmitriptan inhibait la libération par le ganglion trigéminal (après stimulation électrique) du peptide lié au gène de la calcitonine, chez le chat anesthésié. L'effet de la stimulation du ganglion trigéminal sur le peptide intestinal vasoactif était également atténué, dans ce modèle animal, par une dose i.v. de zolmitriptan de 100 mcg/kg. Entre 3 et 30 mcg/kg (i.v.), le zolmitriptan inhibait, proportionnellement à la dose, l'extravasation des protéines plasmatiques neurogènes dans la dure-mère ipsilatérale, après stimulation électrique du ganglion trigéminal.

À forte dose (>100 mcg/kg), le zolmitriptan produisait des effets cardiovasculaires généraux (notamment : augmentation, irrégulière et faiblement liée à la dose, de la TA et du pouls chez l'animal conscient). Ces effets généraux étaient spécifiques à l'espèce et modifiés par l'anesthésie. À l'exception de son effet vasoconstricteur spécifique sur le lit vasculaire carotidien, le zolmitriptan était pratiquement dépourvu d'effet, jusqu'à 1 mg/kg, sur les autres lits vasculaires importants, y compris la circulation coronarienne et pulmonaire. C'est uniquement sur les vaisseaux rénaux du chien que le zolmitriptan provoquait également une réaction de vasoconstriction proportionnelle à la dose.

Le zolmitriptan produisait des effets sur le système nerveux central et sur le comportement à forte dose (1 ou 2 mg/kg), mais la gravité de ces effets était spécifique à l'espèce.

Le zolmitriptan ne manifestait aucun effet autonome général mais, à faible dose (3-100 mcg/kg i.v.), il exerçait un effet sélectif sur l'innervation sympathique du système vasculaire carotidien

compatible avec une activité agoniste sur les récepteurs inhibiteurs préjonctionnels de type 5-HT<sub>1D</sub>.

Le zolmitriptan était dénué d'effet respiratoire important, sauf à forte dose (>1 mg/kg). Toutefois, à ce type de dose, d'autres effets sur le système nerveux central et le comportement pourraient jouer également.

Le zolmitriptan était dénué d'effet sur le système digestif, sauf à très forte dose (30 mg/kg p.o.). De même, il était dénué d'effet important sur le bilan rénal et sur la durée du sommeil sous barbiturique.

La biotransformation du zolmitriptan, chez l'humain, produit un dérivé N-desméthylé pharmacologiquement actif (voir Partie I, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Ce dérivé manifestait la même spécificité pharmacologique que la molécule mère, mais était 2-6 fois plus actif sur les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>. Le profil cardiovasculaire du dérivé était qualitativement identique à celui du zolmitriptan.

### **Pharmacocinétique**

L'absorption de zolmitriptan radiomarqué était rapide après administration orale chez l'animal (souris, rat, lapin, chien), la C<sub>max</sub> étant atteinte dans l'heure suivante. Chez le rat, la C<sub>max</sub> était atteinte en une demi-heure, avec un second pic 3 heures après administration (mâles et femelles). On n'observait pas de second pic après administration intraveineuse; le pic secondaire résulte donc probablement d'une absorption continue du médicament dans l'intestin. La biodisponibilité orale atteignait 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), ce qui suggère un important effet de premier passage, particulièrement chez le lapin. Chez l'humain, l'absorption est d'au moins 64 % après administration orale, et la biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère avoisine 40 %.

Les études précliniques menées chez le rat, le lapin et le macaque de Buffon ont révélé que l'élimination du zolmitriptan est similaire après administration nasale ou orale. Après administration orale de zolmitriptan, 65 % de la substance radiomarquée étaient récupérés dans l'urine et 30 %, dans les fèces. Environ 8 % de la dose orale aboutissait dans l'urine sous forme inchangée. Le dérivé acide indole-acétique représentait 31 % de la dose, suivi des dérivés N-oxyde (7 %) et N-desméthylzolmitriptan (4 %). Les dérivés acide indole-acétique et N-oxyde sont inactifs. De plus, des études précliniques menées sur le rat et le lapin ont montré que l'élimination du zolmitriptan était comparable après administration unique ou multiple de doses nasales ou orales.

Chez toutes les espèces animales, l'élimination du plasma était rapide, le t<sub>1/2</sub> atteignant 1-2 heures. On n'observait aucune différence apparente liée au sexe ou à la voie d'administration. Chez l'humain, le t<sub>1/2</sub> est de 2,5-3 heures.

Dans les études de toxicité, l'exposition augmentait généralement de manière linéaire avec la dose. La pharmacocinétique après doses multiples était similaire à celle observée après dose unique. Toutefois, chez le rat, l'exposition au zolmitriptan et au dérivé acide indole-acétique augmentait avec le temps durant les 52 premières semaines d'administration prolongée et diminuait par la suite après 78 et 104 semaines. Lors des études de tératologie, l'exposition au zolmitriptan et à ses dérivés ne changeait pas de façon considérable en présence ou non de

gestation. Toutefois, chez la lapine, l'exposition semblait augmenter avec le temps. Après administration prolongée chez le chien, on observait un léger changement de l'exposition au dérivé N-oxyde, qui augmentait par rapport à l'exposition au zolmitriptan.

La distribution tissulaire du zolmitriptan a été étudiée chez le rat mâle albinos et pigmenté. Le taux de distribution le plus élevé était observé dans le foie, le rein et les tissus glandulaires. On observait un passage minime de la barrière hématoencéphalique. La radioactivité était rapidement éliminée. À chaque étape, le taux de radioactivité tissulaire était comparable entre le rat albinos et le rat pigmenté, sauf dans les tissus oculaires, où la concentration était plus élevée chez le rat pigmenté, révélant une association avec la mélanine. Dans une étude sur le rat pigmenté, où les animaux recevaient une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, la radioactivité était encore détectable dans l'œil 7 jours (dernière évaluation) après administration du médicament; elle atteignait alors 75 % de la valeur mesurée 4 heures après administration.

Des études sur la rate et la lapine gestantes ont révélé que placenta et fœtus étaient exposés au médicament et que le lait des rates, qui contenait autant de radioactivité que le plasma après 1 heure, en contenait 4 fois plus après 4 heures.

Les dérivés du zolmitriptan sont qualitativement similaires chez l'humain et toutes les espèces étudiées. Le zolmitriptan représentait le principal composé dans tous les échantillons d'urine et d'excréments chez la souris, le rat et le lapin alors que, chez le chien et l'humain, le principal composé retrouvé était le dérivé acide indole-acétique.

Les substances apparentées au médicament étaient rapidement excrétées chez toutes les espèces. L'urine constituait la principale voie d'excrétion (>50 % de la dose) sauf chez les rongeurs où, après administration orale, l'urine ne contenait que 30-35 % de la dose. L'excrétion biliaire était minime chez le rat (<4 %), malgré l'excrétion de 22 % d'une dose i.v., ce qui indique une sécrétion directe dans l'intestin.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité à court terme**

Dans les études de toxicité orale à court terme, la dose létale de zolmitriptan avoisinait 1000 mg/kg chez la souris et se situait entre 1000 et 1500 mg/kg chez le rat. L'exposition n'a pas été mesurée, mais la dose létale orale du zolmitriptan chez les rongeurs représente environ 20 000 fois la dose usuelle chez l'humain, de 2,5 mg. La dose létale intraveineuse avoisinait 50 à 100 mg/kg. Les animaux sont morts sans signes annonciateurs.

### **Toxicité à long terme**

Des études à doses répétées chez le rat ( $\leq 1000$  mg/kg/jour) et le chien ( $\leq 100$  mg/kg/jour) ont révélé une faible toxicité en dehors des signes cliniques, lesquels représentaient une exagération de l'action pharmacologique de cette classe de composés. Les facteurs limitant la dose variaient selon l'espèce. Chez le rat : morts sporadiques sous forte dose; chez le chien : changements cliniques et comportementaux, qui seraient attribuables à la perturbation des voies de conduction du système nerveux central régies par les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>. Le tableau 8 résume les détails de chaque étude.

Dans des études de toxicité où la préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale était administrée à des rats (6 fois/jour x ≤6 mois) et à des singes (8 fois/jour x 1 mois) par voie nasale, la préparation était généralement bien tolérée. Chez le singe, on n'observait ni signe de toxicité générale, ni irritation locale des fosses nasales. Chez le rat, on observait après 1 mois une rhinite et une rhinopharyngite réversibles minimales ou légères à 72 mg/kg/jour. La dose sans effet observable était de 18 mg/kg/jour, ce qui correspond à ≈4 fois l'exposition quotidienne maximale chez l'humain (exposition par unité de surface d'épithélium nasal). Cette observation n'était pas retrouvée après 6 mois d'administration nasale à 72 mg/kg/jour. La préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale s'est avérée pratiquement non irritante dans l'œil de lapin.

Tableau 8 Toxicité à long terme

TYPE	ÉTUDE	ESPÈCE	N <sup>bre</sup> /GROUPE M/F	DOSE	OBSERVATIONS
<b>Administration orale/intraveineuse</b>					
Toxicité 1 mois	Dose orale quotidienne	Rat Wistar	15/15	0, 100, 400, 1600/1000 à partir du jour 10	Mortalité excessive à 1600 mg. Hyperplasie urothéliale très légère chez quelques animaux à 1600 ou 1000 mg. Extrémités roses à toutes les doses. 3 morts à 400 mg. Légère augmentation du poids de la thyroïde à 1600 et 1000 mg. Aucun effet toxique à 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 le temps pendant le traitement. Un animal à 100 mg a présenté 2 collapsus, mais a survécu. Signes de sevrage : mydriase, photophobie. Dose sans effet toxique : 25 mg/kg/jour
Toxicité 1 mois	Dose i.v. quotidienne	Rat Wistar	15/15	0, 0,5, 2, 10	Signes cliniques prévus à 2 mg et 10 mg. Aucune irritation au point d'injection. Dose sans effet toxique : 10 mg/kg/jour.
	Dose i.v. quotidienne	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 sans effet toxique : 20 mg/kg/jour.
Toxicité 6 mois	Dose orale quotidienne	Rat Wistar	30/30	0,25,100,400	Rougeur des extrémités à toutes les doses. Faible incidence d'hypertrophie thyroïdienne minime à 400 mg/jour. Légère augmentation du poids du foie à 400 mg/jour. Mortalité sporadique à 400 mg/kg/jour. Dose sans 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 le temps pendant le traitement. Un chien à 25 mg/kg a été sacrifié par suite de signes cliniques graves. Dose sans effet toxique : 100 mg/kg/jour.
Toxicité 12 mois	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	4/4 Groupes 2+3 6/6 Groupes 1+4	0,5,25,100	Signes cliniques à toutes les doses. On a sacrifié un mâle à 5 mg et un autre à 25 mg par suite d'agressivité.

---

Un mâle à 100 mg est mort au jour 280.  
Dose sans effet toxique : 25 mg/kg/jour.

---

TYPE	ÉTUDE	ESPÈCES	Nb/GROUPE M/F	DOSE	OBSERVATIONS
<b>Administration nasale</b>					
Toxicité après 1 mois	Dose nasale quotidienne	Rat	40/40	0,18,36,72	Signes cliniques à toutes les doses. Rhinite légère (2 sexes) sous forte dose et chez les mâles seulement à dose intermédiaire. Rhinopharyngite (2 sexes) sous forte dose. Aucun signe de toxicité générale. Dose sans effet toxique : 18 mg/kg/jour.
Toxicité après 1 mois	Dose nasale quotidienne	Rat	Groupe 1 : 20/20 Groupe 2,3 : 10/10	0,72	Traitement bien toléré. On observait rhinite et rhinopharyngite minime ou légère; les effets histopathologiques étaient réversibles.
Toxicité après 6 mois	Dose nasale quotidienne	Rat	Groupe 1,5 : 30/30 Groupe 2,3,4 : 20/20	0,6,18,72	Traitement bien toléré, aucune trouvaille histopathologique attribuable au mode d'administration ou au liquide vaporisé.
Toxicité après 1 mois	Dose nasale 3 fois/jour	Singe	Groupe 1,4 : 6/6 Groupe 2,3 : 3/3	0,15,30	Aucun changement suggérant une irritation locale ou une toxicité générale observable.
Toxicité après 1 mois	Dose nasale jusqu'à 8 fois/jour	Singe	Groupes 1,2,3 : 3/3	0,16,32,64	On démontrait une exposition générale à toutes les doses; aucun signe de toxicité générale ou d'irritation locale n'a été observé.

## RÉFÉRENCES

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<sub>1D</sub> 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<sub>1B/1D</sub> 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)<sub>1B D</sub> 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<sub>1D</sub> 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. Monographie de produit – PrZOMIG RAPIMELT® (zolmitriptan en comprimés à dissolution orale) 2.5 mg, AstraZeneca Canada Inc. Date de revision : 26 septembre 2007.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS**

<sup>PR</sup>APO-ZOLMITRIPTAN  
<sup>PR</sup>APO-ZOLMITRIPTAN RAPID

(zolmitriptan)

**Cette notice est la troisième partie de la monographie du produit APO-ZOLMITRIPTAN et APO-ZOLMITRIPTAN RAPID publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur APO-ZOLMITRIPTAN et APO-ZOLMITRIPTAN RAPID. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.**

**RAPPEL :** Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Seul un médecin peut déterminer qui peut le prendre de façon sécuritaire. N'en donnez à personne d'autre : cela pourrait nuire à leur santé, même s'ils ont les mêmes symptômes que vous.

#### **AU SUJET DU MÉDICAMENT**

Votre médicament se nomme APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID; on ne peut l'obtenir que sur ordonnance médicale. La décision de prendre APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID doit être prise conjointement avec votre médecin, en fonction de vos préférences et de votre état de santé. Si vous avez des facteurs de risque de maladies du cœur (p. ex. : hypertension, taux de cholestérol élevé, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux importants de maladie du cœur, femme ménopausée, homme de plus de 40 ans) avisez-en votre médecin, qui évaluera votre santé cardiovasculaire afin de déterminer si APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID est approprié dans votre cas.

#### **INDICATIONS :**

APO-ZOLMITRIPTAN et **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID** fait partie d'une famille de médicaments antimigraineux appelée : agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. APO-ZOLMITRIPTAN/ **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID** sert à soulager les maux de tête et autres symptômes reliés aux crises de migraine.

**APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID ne doit pas être pris de façon continue pour empêcher les crises ou pour en réduire la fréquence. Ne prenez APO-ZOLMITRIPTAN/ APO-ZOLMITRIPTAN RAPID que pour traiter une véritable crise de migraine.**

#### **Mode d'action :**

La migraine serait causée par une dilatation des vaisseaux sanguins de la tête. APO-ZOLMITRIPTAN/ **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID** soulage la douleur et les autres symptômes de la migraine en contractant ces vaisseaux.

#### **Contre-indications :**

Il ne faut pas utiliser APO-ZOLMITRIPTAN/ **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID** en cas de :

- allergie au zolmitriptan ou à tout autre ingrédient des comprimés de zolmitriptan (voir **Ingrédients non médicinaux**)
- antécédents, signes ou symptômes de maladie cardiaque.
- vous ressentez des douleurs à la poitrine, soit à l'effort physique, soit au repos (ce dernier trouble est connu sous le nom d'angor de Prinzmetal);
- hypertension grave ou non maîtrisée.
- prise récente (24 heures ou moins) d'un médicament contenant de l'ergotamine, d'un dérivé de l'ergot ou d'un autre triptan pour traiter les migraines.
- mal de tête différent d'une crise de migraine
- prise récente (dans les 2 dernières semaines) d'un IMAO (inhibiteur de la monoamine-oxydase)

#### **Ingrédient médicinal :**

APO-ZOLMITRIPTAN et **APO-ZOLMITRIPTAN RAPID** contient 2,5 mg de zolmitriptan comme ingrédient actif.

#### **Ingrédients non médicinaux :**

APO-ZOLMITRIPTAN contient : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol 8000, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

APO-ZOLMITRIPTAN RAPID contient : aspartame, silice colloïdale, crospovidone, saveur naturelle d'orange, stéarate de magnésium, mannitol et cellulose microcristalline

#### **Formes pharmaceutiques offertes :**

APO-ZOLMITRIPTAN est offert en comprimés ordinaires à 2,5 mg dans des plaquettes alvéolées de 3 ou de 6 comprimés.

Les comprimés à dissolution orale APO-ZOLMITRIPTAN RAPID à 2,5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées de 2 ou de 6 comprimés.

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous répondez OUI à l'une des questions suivantes, ou si vous ne connaissez pas la réponse, parlez à votre médecin avant de prendre APO-ZOLMITRIPTAN.

- Êtes-vous enceinte? Pensez-vous que vous pourriez être enceinte? Tentez-vous de devenir enceinte? Votre moyen contraceptif est-il inefficace? Allaitiez-vous?
- Ressentez-vous ou avez-vous déjà ressenti des douleurs à la poitrine ou de l'oppression dans la poitrine (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au haut du bras), de l'essoufflement ou des battements cardiaques irréguliers (y compris un battement cardiaque rapide appelé syndrome de Wolff-Parkinson-White)? Souffrez-vous d'angine de poitrine? Avez-vous déjà souffert d'une maladie cardiaque ou vasculaire? Présentez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral?
- Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque : hypertension, taux élevé de cholestérol, tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux importants de maladie cardiaque?
- Êtes-vous atteint de phénylcétonurie (un trouble sanguin spécifique)?
- Avez-vous un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose?
- Êtes-vous une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans?
- Faites-vous de l'hypertension?
- Avez-vous déjà dû d'arrêter de prendre ce médicament (ou un autre) à cause d'une allergie ou d'un autre problème?
- Prenez-vous un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (p. ex. : succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan) ou un médicament contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide?
- Prenez-vous un antidépresseur : soit un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou ISRS (p. ex. : chlorhydrate de fluoxétine, chlorhydrate de sertraline, maléate de fluvoxamine, chlorhydrate de paroxétine), un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ou IRSN (p. ex. : chlorhydrate de venlafaxine) ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase ou IMAO (p. ex. : sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine ou moclobémide)?
- Avez-vous déjà ressenti un engourdissement d'un côté du corps lors d'un mal de tête?

- Avez-vous déjà eu une crise d'épilepsie ou des convulsions?
- Avez-vous déjà eu une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Votre mal de tête dont actuel est-il différent de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (contre l'indigestion ou les ulcères d'estomac) ou un antibiotique de la famille des quinolones (p. ex. : ciprofloxacine)?

Comme pour les autres traitements contre la migraine, l'emploi excessif d' APO-ZOLMITRIPTAN / APO- ZOLMITRIPTAN RAPID peut causer des maux de tête chaque jour ou aggraver vos migraines. Parlez à votre médecin si vous croyez que c'est votre cas. Il est possible que vous deviez cesser d'utiliser APO-ZOLMITRIPTAN / APO- ZOLMITRIPTAN RAPID pour corriger le problème.

Les comprimés APO-ZOLMITRIPTAN contiennent du lactose (sorte de sucre). Si votre médecin dit que vous ne tolérez pas ou ne digérez pas le lait ou certains sucres, parlez-lui avant de prendre ce médicament.

### APO-ZOLMITRIPTAN durant la grossesse :

Ne prenez pas APO-ZOLMITRIPTAN si vous êtes enceinte, soupçonnez l'être ou désirez le devenir, ni si vous n'utilisez pas une forme de contraception adéquate, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné au médecin ou au pharmacien tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce que vous prenez, y compris :

- tout agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> contre la migraine (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan), tout médicament contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide
- antidépresseurs : soit un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou ISRS (p. ex. : chlorhydrate de fluoxétine, chlorhydrate de sertraline, maléate de fluvoxamine, chlorhydrate de paroxétine), un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ou IRSN (p. ex. : chlorhydrate de venlafaxine) ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase ou IMAO (p. ex. : sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine ou moclobémide)?
- médicaments contre l'indigestion et les ulcères d'estomac (cimétidine)
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine)

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

- remèdes à base de plantes médicinales contenant du millepertuis.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien de toute prise actuelle ou récente de médicaments prescrits ou en vente libre.

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

#### Posologie usuelle :

##### **Adultes**

La posologie usuelle est de 2,5 mg ou moins, selon les directives du médecin. On peut diminuer la dose en coupant le comprimé en deux. Si possible, prenez la dose dès l'apparition de la migraine, mais le médicament peut être pris à tout moment durant la crise. Prenez le comprimé avec de l'eau.

Vous pouvez prendre une deuxième dose si le mal de tête revient, mais attendez 2 heures après le premier comprimé. Si, lors d'une crise de migraine, la première dose n'a eu aucun effet, ne prenez pas une deuxième dose sans avoir consulté votre médecin.

Ne prenez pas plus de 10 mg en 24 heures.

#### Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de APO-ZOLMITRIPTAN / APO-ZOLMITRIPTAN RAPID, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Même si la grande majorité des usagers d'APO-ZOLMITRIPTAN n'ont présenté aucun problème important, il faut savoir que les effets secondaires suivants pourraient survenir.

Effets secondaires fréquemment signalés avec APO-ZOLMITRIPTAN :

- malaise général
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

APO-ZOLMITRIPTAN peut causer de la somnolence. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines, tant que vous ne serez pas sûr de ne pas être somnolent.

Les autres effets secondaires fréquents comprennent :

- douleurs musculaires, courbatures

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

Les effets secondaires peu fréquents comprennent :

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

En cas de symptômes, avisez-en votre médecin à votre prochaine visite.

Les migraineux peuvent être à risque accru de problème vasculaire cérébral comme l'hémorragie cérébrale ou l'accident vasculaire cérébral. Comme avec d'autres médicaments du même type, on a rapporté de telles maladies, quoique très rarement, avec le zolmitriptan.

Très rarement, tout comme avec d'autres médicaments du même type (agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>), les effets secondaires suivants ont été signalés :

- spasme des vaisseaux sanguins du cœur
- spasme des vaisseaux sanguins du tube digestif et de la rate, avec possibilité d'infarctus

Le tableau suivant indique comment réagir en cas d'effet secondaire grave.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme /effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (fréquence : entre 1 % et 10 % des patients)</b>			
Pouls irrégulier		√	
Sensation de douleur, pression ou serrement dans : poitrine, cou, gorge, mâchoire, bras ou jambes			√
Sensation de picotements, chaleur, lourdeur ou pression			√
<b>Peu fréquent (fréquence : de 0,1 % à 1 % des patients)</b>			
Pouls rapide		√	
Augmentation temporaire de la tension artérielle		√	
<b>Rare (fréquence : entre 0,01 % et 0,1 % des patients)</b>			
Essoufflement, respiration sifflante, sensation de			√

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
palpitations cardiaques, réactions allergiques incluant enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou du cou; ou encore éruptions cutanées, éruptions cutanées avec démangeaisons, boursoufflures, urticaire ou enflure avec liquide dans les tissus corporels			
<b>Très rare (fréquence : moins de 0,01 % des patients)</b>			
Symptômes de crise cardiaque (douleur thoracique, transpiration, essoufflement)			√
Douleur abdominale subite ou intense, ou diarrhée sanglante			√

En cas d'effet inattendu en prenant APO-ZOLMITRIPTAN, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

### RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Rangez les comprimés APO-ZOLMITRIPTAN à température ambiante, entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité. Rangez tous les médicaments en lieu sûr, hors de portée des enfants.

Rangez les comprimés APO-ZOLMITRIPTAN RAPID à température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C (59 °F- 86 °F), à l'abri de l'humidité.

Si votre médecin décide de mettre fin au traitement, rapportez au pharmacien les comprimés non utilisés. Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption apparaissant sur la plaquette alvéolée et l'emballage. Rapportez au pharmacien les comprimés non utilisés.

### SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345. REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada

**Vigilance ne donne pas de conseils médicaux. NOTE : Pour tout renseignement sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.**

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet APO-ZOLMITRIPTAN / APO--ZOLMITRIPTAN RAPID, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant <http://www.apotex.ca/products>, ou en téléphonant le 1-800-667-4708.

On peut également se procurer la présente notice au <http://www.apotex.ca/products>.

La présente notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Date de révision : 2 avril 2020