

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr SANDOZ ZOLMITRIPTAN**

Zolmitriptan

Comprimé de 2,5 mg

**Pr SANDOZ ZOLMITRIPTAN ODT**

Zolmitriptan

Comprimé à dissolution orale de 2,5 mg

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

ANTIMIGRAINEUX

Sandoz Canada Inc.  
110, rue de Lauzon  
Boucherville (Québec)  
J4B 1E6

Date de préparation :  
2 mars 2020

N° de contrôle de soumission : 236320

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE .....	39
RÉFÉRENCES .....	41
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>43</b>

**PrSANDOZ ZOLMITRIPTAN**

Zolmitriptan  
Comprimé de 2,5 mg

**PrSANDOZ ZOLMITRIPTAN ODT**

Zolmitriptan  
Comprimé à dissolution orale de 2,5 mg

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Produit</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/ Concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Sandoz Zolmitriptan	Orale	Comprimé traditionnel / 2,5 mg	Lactose anhydre <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>
Sandoz Zolmitriptan ODT	Orale	Comprimé à dissolution orale / 2,5 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes**

Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT (zolmitriptan) sont indiqués dans le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura.

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

### **Enfants (de moins de 12 ans)**

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

### **Adolescents (de 12 à 17 ans)**

On n'a établi ni l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Sandoz Zolmitriptan ou Sandoz Zolmitriptan ODT chez les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

### **Personnes âgées (de plus de 65 ans)**

On n'a établi ni l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les patients de plus de 65 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Le zolmitriptan est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **chez les patients qui présentent des antécédents, des symptômes ou des signes de syndromes ischémique cardiaque, vasculaire cérébral ou vasculaire périphérique, de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (particulièrement de tachycardie). De plus, les patients souffrant d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. l'athérosclérose, la cardiopathie congénitale) ne doivent pas prendre de zolmitriptan. Les syndromes d'ischémie cardiaque comprennent, entre autres, tous les types d'angine de poitrine (p. ex. l'angine stable d'effort et les formes angiospastiques d'angine comme l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique silencieuse. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, entre autres, tous les types d'accident vasculaire cérébral (AVC) ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les syndromes vasculaires périphériques comprennent, entre autres, l'ischémie intestinale et le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire);**
- **chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave, étant donné que le zolmitriptan peut provoquer une augmentation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique);**
- **dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de**

**seigle, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**

- **chez les patients présentant une migraine hémiplegique, basilaire ou ophtalmoplégique;**
- **administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO ou utilisation du zolmitriptan dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la MAO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);**
- **chez les patients montrant une hypersensibilité au zolmitriptan ou à tout autre composant de ce médicament (pour connaître la liste complète des ingrédients, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).**

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**Le zolmitriptan ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.**

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

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

**Céphalée 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.

### **Cardiovasculaire**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Expérience avant la commercialisation du zolmitriptan**

Plus de 2500 patients souffrant de migraine ont participé à des essais cliniques contrôlés avant la commercialisation des comprimés traditionnels de zolmitriptan, et aucun événement cardiaque grave ni aucun décès n'ont été signalés.

### **Expérience après la commercialisation du zolmitriptan**

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

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

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

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

L'administration de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> par voie sous-cutanée à des sujets (n = 10) soupçonnés de souffrir de coronaropathie et soumis à une angiographie a entraîné une augmentation de 8 % de la pression artérielle aortique, une augmentation de 18 % de la pression artérielle pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire générale. En outre, quatre sujets ont signalé des douleurs ou de l'oppression thoraciques légères. Trois sujets ont subi une augmentation significative sur le plan clinique de la tension artérielle (deux d'entre eux ont également ressenti des malaises ou des douleurs thoraciques). Les résultats de l'angiogramme diagnostique ont révélé que neuf sujets avaient des artères coronaires normales et qu'un sujet souffrait d'une coronaropathie très légère.

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

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

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

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

Au cours des études pharmacodynamiques, on a observé une augmentation de 1 et de 5 mmHg de la tension artérielle systolique et diastolique respectivement chez des volontaires ayant reçu une dose de 5 mg de zolmitriptan. Dans les essais sur la céphalée, on n'a mesuré les signes vitaux que dans une petite étude, dans un seul centre, auprès de malades hospitalisés, et on n'a remarqué aucun effet sur la tension artérielle. Au cours d'une étude portant sur des patients souffrant d'une affection hépatique modérée à grave, 7 patients sur 27 ont affiché une augmentation de 20 à 80 mmHg de la tension artérielle systolique ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg de zolmitriptan. On a signalé, quoique rarement, des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Pharmacodépendance**

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

### **Endocrinien et métabolisme**

**Phénylcétonurie :** Il faut informer les patients atteints de phénylcétonurie que les comprimés à dissolution orale de zolmitriptan contiennent de la phénylalanine (composant de l'aspartame). Chaque comprimé à dissolution orale contient 2,50 mg d'aspartame.

### **Hépatique**

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

### **Immunitaire**

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

### **Neurologique**

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

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

### **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 le zolmitriptan et un ISRS (p. ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex. venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt de la prise des agents sérotoninergiques.

### **Ophtalmologique**

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

### **Toxicologie préclinique**

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

**Mutagénese :** Dans le cadre d'un test d'Ames, le zolmitriptan a présenté un pouvoir mutagène pour 2 des 5 souches de *Salmonella typhimurium* testées en présence d'activation métabolique, mais pas en son absence. Ce pouvoir mutagène ne s'est pas manifesté lors d'un essai *in vitro* de

mutation génique sur des cellules de mammifères (CHO/HGPRT). La préparation pour vaporisation nasale ne s'est pas révélée mutagène dans deux autres tests d'Ames. Dans une analyse *in vitro* de lymphocytes humains, on a remarqué une clastogénicité avec ou sans activation métabolique. Le zolmitriptan ne s'est pas montré clastogène dans un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris. Les résultats de trois tests du micronoyau réalisés sur la moelle osseuse de rat ont été dans l'ensemble négatifs pour la préparation pour vaporisation nasale. Un test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris a révélé des augmentations sporadiques des érythrocytes à micronoyaux avec la préparation pour vaporisation nasale, mais les résultats étaient équivoques. Le zolmitriptan n'a pas été génotoxique dans une étude de la synthèse d'ADN non programmée.

### **Populations particulières**

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

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

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

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

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

**Adolescents (de 12 à 17 ans) :** L'exposition générale à la molécule mère ne diffère pas considérablement chez les adolescents et chez les adultes. Toutefois, l'exposition au métabolite

actif est supérieure chez les adolescents (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On n'a établi ni l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les adolescents.

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

**Personnes âgées (de plus de 65 ans) :** On n'a étudié ni l'innocuité ni l'efficacité du zolmitriptan chez les personnes de plus de 65 ans. Le risque de réactions indésirables au médicament est probablement plus élevé chez les patients âgés, car ceux-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, de présenter un risque plus élevé de coronaropathie et de connaître des augmentations plus marquées de la tension artérielle. Les essais cliniques ne comptaient pas de patients de plus de 65 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes de ce groupe d'âge.

#### **Conditions spéciales :**

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

#### **Surveillance et essais de laboratoire**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

#### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les fréquences des effets indésirables signalés correspondent aux valeurs suivantes :

Très fréquents ( $\geq 10\%$ )

Fréquents ( $\geq 1\% - < 10\%$ )

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

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

Très rares ( $< 0,01\%$ )

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

**Effets indésirables caractéristiques des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :** À l'instar des autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, le zolmitriptan a provoqué des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses. Ces réactions peuvent se produire dans n'importe quelle partie du corps, notamment la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs. Comme pour d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, on a signalé, dans de très rares cas, de l'angine de poitrine et des infarctus du myocarde.

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

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

### **EXPÉRIENCE AVEC LE COMPRIMÉ DE ZOLMITRIPTAN TRADITIONNEL (zolmitriptan)**

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

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

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

	Placebo	Zolmitriptan 1 mg	Zolmitriptan 2,5 mg	Zolmitriptan 5 mg
<b>Nombre de patients</b>	<b>401</b>	<b>163</b>	<b>498</b>	<b>1012</b>
	<b>Incidence en %</b>			
<b>Symptômes d'origine cardiaque possible :</b>				
Sensations* au cou, à la gorge, à la mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* à la poitrine, au thorax	1,2	1,8	3,4	3,8
Sensations* aux membres supérieurs	0,5	2,4	4,2	4,1
Palpitations	0,7	0	0,2	2,2
<b>Autres systèmes de l'organisme :</b>				
<u>Système nerveux :</u>				
étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
nervosité	0,2	0	1,4	0,7
sommolence	3,0	4,9	6,0	7,7
troubles de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
vertige	0	0	0	1,5
hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif :</u>				
diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
sécheresse de la bouche	1,7	4,9	3,2	3,2
dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
dysphagie	0	0	0	1,8
nausées	3,7	3,7	9,0	6,2
vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Divers :</u>				
asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
sensations* aux membres (supérieurs et inférieurs)	0,7	0,6	0,4	1,6
sensations* aux membres (inférieurs)	0,7	1,2	0,4	1,8
sensations* (endroit non précisé)	5,2	4,9	5,8	9,2
douleurs abdominales	1,7	1,2	0,6	1,3
réaction aggravée	1,0	1,2	1,0	0,7
sensations* à la tête, au visage	1,7	6,7	8,6	10,9
myalgie	0,2	0	0,2	1,3
myasthénie	0,2	0	0,6	1,9
dyspnée	0,2	0,6	0,2	1,2
rhinite	0,2	1,2	1,2	0,9
Sudation	1,2	0	1,6	2,5
altération du goût	0,5	2,5	0,6	0,7

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

Le zolmitriptan est généralement bien toléré. Pour toutes les doses, la plupart des événements indésirables étaient faibles ou modérés ainsi que transitoires et autolimitatifs. La fréquence des événements indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés ne changeait pas selon le sexe, le poids ou l'âge des patients, l'utilisation de médicaments prophylactiques ou encore la présence d'aura. On ne disposait pas de données suffisantes pour évaluer l'effet de la race sur la fréquence des événements indésirables.

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

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

Sensation atypique : L'hyperesthésie était peu fréquente.

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

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

Appareil digestif : L'augmentation de l'appétit, l'œdème de la langue, l'œsophagite, la gastroentérite, les anomalies de la fonction hépatique et la soif étaient peu fréquents. L'anorexie, la constipation, la gastrite, l'hématémèse, la pancréatite, le méléna et l'ulcère étaient rares.

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

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

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

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

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

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

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

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

## **EXPÉRIENCE PROVENANT D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS AVEC LES COMPRIMÉS À DISSOLUTION ORALE DE ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan)**

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

### **Résultats généraux issus des essais cliniques**

Dans un regroupement de 51 études ouvertes et contrôlées par placebo, les événements indésirables mentionnés ci-dessus ont été signalés à la fréquence précisée, à l'exception des événements indésirables suivants qui ont été signalés à une fréquence plus élevée. Au total, 17,301 patients souffrant de migraine ont été traités par des comprimés traditionnels de zolmitriptan, des comprimés à dissolution orale de zolmitriptan ou du zolmitriptan pour vaporisation nasale. Les événements sont classés d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentés en ordre décroissant de fréquence.

**Troubles cardiaques :** la tachycardie était peu courante.

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

**Troubles du système nerveux :** les céphalées étaient courantes.

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

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

### **Réactions indésirables au médicament dans des populations particulières**

#### **Adolescents (de 12 à 17 ans)**

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

**Tableau 2** Événements indésirables survenus dans une étude contrôlée par placebo auprès

**d'adolescents, signalés par ≥ 1 % des patients traités par le zolmitriptan**

Système de l'organisme et événement indésirable (définition de COSTART)	Pourcentage de patients Zolmitriptan			
	Placebo (N = 176)	2,5 mg (N = 171)	5 mg (N = 174)	10 mg (N = 178)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitation	0	0	1,1	0
<b>Corps 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
Douleur au cou	0	0,6	1,7	3,4
Douleurs abdominales	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>Troubles digestifs</b>				
Nausées	1,1	5,8	2,9	7,9
Vomissements	1,1	0,6	1,7	4,5
Sécheresse buccale	0,6	1,8	1,1	1,1
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissements	2,3	4,7	4,6	9,0
Paresthésie	0	1,8	4,6	6,2
Somnolence	1,7	1,2	1,7	2,8
Hypertonie	0	0,6	1,7	1,1
Paresthésie internasale	0	2,3	0,6	0
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 musculo-squelettique</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

**Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

En plus des expériences indésirables rapportées au cours des études cliniques sur le zolmitriptan, les expériences indésirables suivantes ont été signalées chez des patients traités avec le zolmitriptan un peu partout dans le monde, après sa commercialisation. Il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer l'incidence réelle de ces expériences ou le lien de causalité.

Des événements indésirables graves survenant après la prise de comprimés par voie orale de zolmitriptan ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Ces événements sont extrêmement rares, et la plupart d'entre eux ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Ces événements incluaient le spasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicament-médicament**

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

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

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

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

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

**Contraceptifs oraux :** Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques provenant de différentes études a révélé que les concentrations plasmatiques moyennes du zolmitriptan étaient en général supérieures chez les femmes prenant des contraceptifs oraux que chez celles qui n'en prenaient pas. On a remarqué que les moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC du zolmitriptan étaient supérieures de 30 % et de 50 % respectivement et que le  $T_{max}$  était retardé de 30 minutes chez les femmes qui prenaient des contraceptifs oraux. L'effet du zolmitriptan sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été étudié.

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

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

Un prétraitement de quatre semaines par la fluoxétine administrée par voie orale (20 mg/jour) n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique et les effets du zolmitriptan sur la tension

artérielle. Les effets du zolmitriptan sur le métabolisme de la fluoxétine n'ont pas été évalués.

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

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

### **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**

Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT ne sont recommandés que pour le traitement aigu des crises de migraine. Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT ne doivent pas être utilisés à titre prophylactique.

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée de Sandoz Zolmitriptan et de Sandoz Zolmitriptan ODT est de 2,5 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

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

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

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

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

**Hypertension :** Le zolmitriptan ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave. On doit traiter avec précaution les patients atteints d'hypertension faible ou modérée en utilisant la dose efficace la plus faible.

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

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Sandoz Zolmitriptan (comprimés traditionnels)**

**Adultes :** Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de Sandoz Zolmitriptan s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. On peut obtenir une dose de 1 mg environ en cassant manuellement en deux un comprimé traditionnel de 2,5 mg.

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

#### **Sandoz Zolmitriptan ODT (comprimés à dissolution orale)**

**Adultes :** Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de Sandoz Zolmitriptan ODT s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. **Le comprimé à dissolution orale Sandoz Zolmitriptan ODT de 2,5 mg ne peut être cassé en deux pour obtenir une dose approximative de 1 mg.**

Quand on place le comprimé à dissolution orale Sandoz Zolmitriptan ODT sur la langue, il se dissout rapidement et est avalé avec la salive du patient. Sandoz Zolmitriptan ODT est utile pour traiter une crise de migraine dès le début, surtout quand il n'y a pas d'eau à proximité. Cette préparation pourrait également être utile pour les patients qui ont des nausées et sont incapables de boire quoi que ce soit pendant une migraine, ou encore pour les patients qui n'aiment pas avaler des comprimés traditionnels.

### **Administration**

#### **Sandoz Zolmitriptan (comprimés traditionnels)**

On doit avaler le comprimé avec de l'eau.

#### **Sandoz Zolmitriptan ODT (comprimés à dissolution orale)**

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

## **SURDOSAGE**

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

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

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action et pharmacodynamique**

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

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

### **Pharmacocinétique**

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

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

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

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

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

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

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

desméthylzolmitriptan est de 3 heures et le  $T_{\max}$  est d'environ 2 à 3 heures.

### **Populations et conditions particulières**

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

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

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

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

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

Les effets d'une maladie hépatique sur la pharmacocinétique du zolmitriptan pour vaporisation nasale n'ont pas été évalués. Étant donné qu'ils produisent une exposition comparable, les comprimés et le vaporisateur nasal de zolmitriptan doivent faire l'objet d'ajustements posologiques similaires et être administrés avec prudence aux sujets qui souffrent de maladies hépatiques, généralement à des doses inférieures à 2,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Sur 27 patients souffrant d'insuffisance hépatique, sept (4 atteints d'une maladie du foie modérée et 3 d'une grave maladie du foie) ont connu une augmentation de 20 à 80 mmHg de la tension

artérielle systolique et/ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg. Il faut donc faire preuve de prudence avant de prescrire du zolmitriptan à des sujets souffrant d'une maladie du foie modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes posologiques et conditionnement

#### **Sandoz Zolmitriptan (comprimés traditionnels)**

Les comprimés Sandoz Zolmitriptan de 2,5 mg sont jaunes, ronds, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « ZMT 2.5 » d'un côté. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées d'aluminium de 3 et de 6 comprimés.

#### **Sandoz Zolmitriptan ODT (comprimés à dissolution orale)**

Les comprimés à dissolution orale Sandoz Zolmitriptan ODT de 2,5 mg sont blancs, ronds, plats et portent l'inscription « ZMT 2.5 » d'un côté. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées en aluminium de 2 et de 6 comprimés.

### Composition

#### **Sandoz Zolmitriptan (comprimés traditionnels)**

Sandoz Zolmitriptan renferme l'ingrédient actif zolmitriptan.

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, crospovidone, oxyde de fer jaune, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de titane.

**Sandoz Zolmitriptan ODT (comprimés à dissolution orale)**

Sandoz Zolmitriptan ODT renferme l'ingrédient actif zolmitriptan.

Ingrédients non médicinaux : aspartame, acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline silicifiée, hydrogénocarbonate de sodium, saveur d'orange sucrée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

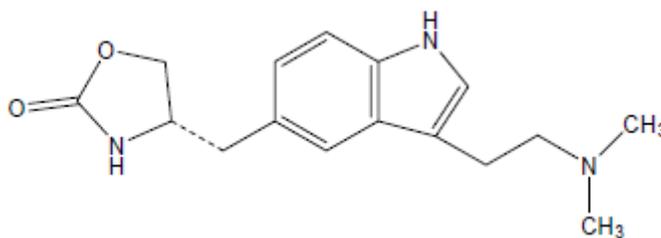
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Zolmitriptan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{21}N_3O_2$  ; 287,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche

Solubilité : Tributaire du pH. En solutions aqueuses à un pH neutre, la solubilité est supérieure à 20 mg/ml. Dans la plage physiologique de pH, le zolmitriptan est une substance facilement soluble.

pKa : 9,64

Coefficient de partage : Le logP calculé est de 1,288

Point de fusion : 139 à 141 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Récapitulatif de la biodisponibilité comparative

Il s'agissait d'une étude croisée, à répartition aléatoire, à dose unique, à 2 séquences et 2 périodes et comparative, sur la biodisponibilité des comprimés à dissolution orale de 2,5 mg Sandoz Zolmitriptan ODT par rapport aux comprimés à dissolution orale de 2,5 mg Zomig Rapimelt<sup>MC</sup> (AstraZeneca Canada) visant à évaluer la biodisponibilité relative de deux préparations de zolmitriptan différentes, chez des sujets en santé et à jeun.

Trente-et-un (31) sujets de sexe masculin et féminin de 19 à 40 ans ont été inclus à l'étude; 29 sujets ont achevé la phase clinique de l'étude et ont été inclus dans l'analyse statistique et pharmacocinétique.

Récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité – Comprimés à dissolution orale Sandoz Zolmitriptan ODT de 2,5 mg par rapport aux comprimés à dissolution orale Zomig<sup>MD</sup> Rapimelt (AstraZeneca Canada Inc.) à jeun

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (pg h/mL)	25262,5 26692,5 (34,0)	25749,2 27497,0 (36,8)	98,11	93,74 à 102,69
ASC <sub>RefTmax</sub> (pg h/mL)	5140,0 7188,5 (78,7)	5431,2 6830,7 (67,0)	94,64	81,41 à 110,01
C <sub>max</sub> (pg/mL)	4294,9 4631,1 (40,4)	4167,7 4427,4 (34,6)	103,05	95,77 à 110,89
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,67 (0,50 à 6,00)	3,00 (0,50 à 5,50)		
T <sub>½</sub> <sup>£</sup> (h)	5,44 (28,7)	5,25 (21,8)		

\* Comprimé à dissolution orale Sandoz Zolmitriptan ODT de 2,5 mg fabriqué pour Sandoz Canada.

<sup>†</sup> Comprimés à dissolution orale Zomig Rapimelt<sup>MC</sup> de 2,5 mg (AstraZeneca, Canada) achetés au Canada.

<sup>§</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue).

<sup>£</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## Récapitulatif de la biodisponibilité comparative

Étude à répartition aléatoire, à l'insu, à dose unique, croisée avec inversion de traitement et comparative sur la biodisponibilité de Sandoz Zolmitriptan par rapport à Zomig<sup>MD</sup> (AstraZeneca Canada Inc.) à la suite de la prise de 1 comprimé x 2,5 mg, menée à jeun. Au total, 32 volontaires en santé de sexe masculin et féminin de 19 à 40 ans ont été inscrits à l'étude, et 31 sujets ont achevé la phase clinique de l'étude.

### Récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité – Sandoz Zolmitriptan 2,5 mg par rapport à Zomig<sup>MD</sup> Rapimelt 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) à jeun

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (pg h/mL)	25609,1 27857,6 (38,7)	26084,3 27412,0 (31,3)	98,18	91,57 à 105,26
ASC <sub>RefTmax</sub> (pg h/mL)	3084,3 4540,0 (91,3)	3078,3 4231,0 (76,2)	100,19	90,30 à 111,17
C <sub>max</sub> (pg/mL)	4493,9 5014,4 (42,6)	4680,0 4901,9 (29,6)	96,02	86,14 à 107,04
T <sub>max</sub> § (h)	1,17 (0,50 à 6,00)	1,17 (0,50 à 4,00)		
T <sub>1/2</sub> £ (h)	5,32 (33,4)	4,82 (29,3)		

\* Sandoz Zolmitriptan (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.).

† Zomig<sup>MD</sup> (fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et acheté au Canada).

§ Représenté sous forme de médiane (étendue).

£ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

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

### **Comprimé traditionnel de zolmitriptan**

L'efficacité des comprimés traditionnels de zolmitriptan dans le traitement aigu de la migraine a été évaluée dans le cadre de cinq études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo, dont 2 utilisaient la dose de 1 mg, 2 la dose de 2,5 mg et 4 la dose de 5 mg. Dans toutes ces études, on a comparé l'effet du zolmitriptan à celui du placebo pour le traitement d'une seule crise migraineuse. Toutes les études ont porté sur la préparation médicamenteuse offerte sur le marché. L'Étude 1 a été réalisée dans un seul centre, où les patients ont été appelés à traiter leurs céphalées en milieu clinique. Pour les autres études, les patients ont reçu le traitement à titre externe. Dans l'Étude 4, on a exclu les patients qui avaient déjà utilisé du sumatriptan, tandis que dans les autres études, on n'a pas procédé à cette exclusion. Les patients qui ont participé à ces cinq études étaient en grande majorité des femmes (82 %) et des personnes de race blanche (97 %), la moyenne d'âge se situant à 40 ans (éventail de 12 à 65 ans). On a indiqué aux patients de prendre le médicament pour traiter une céphalée modérée ou grave. La réponse de la céphalée au médicament, définie comme une diminution de l'intensité de la douleur de grave ou modérée à faible ou nulle, a été évaluée 1 et 2 heures et, dans la plupart des études, 4 heures après la prise du médicament. Les symptômes connexes comme les nausées, la photophobie et la phonophobie ont également été évalués, de même que le maintien de la réponse jusqu'à 24 heures après l'administration du médicament. Deux à 24 heures après la dose initiale, il était permis de prendre une deuxième dose du comprimé de zolmitriptan ou d'un autre médicament afin de traiter les céphalées tenaces et récidivantes. De plus, on a enregistré la fréquence des traitements complémentaires et le moment où les patients y ont eu recours.

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

**Tableau 3** Pourcentage de patients ayant connu un soulagement de la douleur (1/0)\* 2 heures après la dose – Population en intention de traiter

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

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

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

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

- = N'a pas fait l'objet de l'étude

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

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

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

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

Dans une étude ouverte visant à évaluer l'innocuité du médicament à long terme, les patients ont traité de multiples migraines en prenant des doses de 5 mg de zolmitriptan durant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. Au total, 31.579 crises de migraine ont été traitées pendant l'étude (le nombre moyen de céphalées traitées par patient s'élevait à 15). Une analyse des patients qui ont

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

### Comprimé à dissolution orale de zolmitriptan

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

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

**Tableau 4** Pourcentage de patients ayant eu une réponse de la céphalée\* 2 heures après la dose, mesurée par groupe de traitement (population en intention de traiter)

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

<sup>a</sup> Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients dans la population en intention de traiter pour qui des données étaient disponibles 2 heures après une crise unique.

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

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

L'évaluation du nombre de patients qui n'avaient plus de douleur après avoir traité une crise migraineuse a révélé que 2 heures après la dose, la douleur avait disparu chez 27 % des patients qui avaient pris les comprimés à dissolution orale de zolmitriptan par rapport à 7 % des patients qui avaient pris le placebo (p < 0,001). De plus, le nombre de patients qui étaient toujours sans

douleur 24 heures après le traitement avec une seule dose du médicament à l'étude était plus important dans le groupe recevant les comprimés à dissolution orale de zolmitriptan (23 %) que dans le groupe placebo (7 %).

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

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

**Tableau 5** Soulagement de la douleur\* 2 heures après l'administration de la dose, par groupe de traitement (population en intention de traiter)

Crise de migraine	Groupe Zolmitriptan ODT		Groupe placebo		Comparaison statistique entre le Zolmitriptan ODT et le placebo
	N	Soulagement complet N (%) <sup>a</sup>	N	Soulagement complet N (%) <sup>a</sup>	
Total <sup>b</sup>	526	211 (40)	524	104 (20)	< 0,001
1 <sup>ère</sup> crise <sup>c</sup>	278	114 (41)	282	55 (20)	Non analysée <sup>c</sup>
2 <sup>e</sup> crise <sup>c</sup>	248	97 (39)	242	49 (20)	Non analysée <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de crises (N) dans la population en intention de traiter pour laquelle les données étaient disponibles 2 heures après la prise.

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

<sup>c</sup> L'analyse des première et deuxième crises a été faite individuellement à titre de paramètre secondaire, mais il n'y a pas eu d'analyse statistique.

Population en intention de traiter – le sous-groupe de patients randomisés ayant pris le médicament à l'étude et ayant subi au moins une évaluation d'efficacité.

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

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

Les patients qui ont traité leur migraine avec les comprimés à dissolution orale de zolmitriptan étaient plus susceptibles de voir leurs symptômes de nausées, de photophobie et de phonophobie soulagés après 2 heures, le paramètre principal, que les patients qui prenaient le placebo.

### **Autres études sur la biodisponibilité comparative**

On a déterminé que Zolmitriptan ODT était bioéquivalent aux comprimés traditionnels, quant à l'ASC et à la  $C_{max}$  du zolmitriptan et de son métabolite actif (N-desméthylzolmitriptan). Par rapport aux comprimés traditionnels, l'intervalle avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales avec Zolmitriptan ODT est similaire pour le métabolite actif (N-desméthylzolmitriptan), mais peut être plus long pour le zolmitriptan en comprimés à dissolution orale. Dans une étude de pharmacologie clinique visant à comparer les deux préparations, le  $t_{max}$  du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan allait de 0,75 à 5 heures (médiane, 3,0 heures) pour les comprimés traditionnels et de 1 à 6 heures (médiane, 3,0 heures) pour les comprimés à dissolution orale; quant à celui du zolmitriptan, il allait de 0,5 à 3 heures (médiane, 1,5 heure) pour les comprimés traditionnels et de 0,6 à 5 heures (médiane, 3,0 heures) pour les comprimés à dissolution orale. Toutefois, les concentrations plasmatiques de zolmitriptan étaient semblables pour les deux préparations, jusqu'à 45 minutes après la dose.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacodynamique**

**in vitro :** Les études sur la spécificité des récepteurs à partir de dosages de radioligands et de tests sur des tissus intacts isolés ont révélé que le zolmitriptan est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1D</sub> ( $pK_i = 9,2$ ) et 5-HT<sub>1B</sub> ( $pK_i = 8,2$ ) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ( $pK_i = 7,0$ ). Le zolmitriptan montre une affinité peu importante pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>; adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ou  $\beta_1$ ; histaminiques H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>; muscariniques ainsi que dopaminergiques<sub>1</sub>, ou dopaminergiques<sub>2</sub> et son activité pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime.

**in vivo :** Chez les animaux anesthésiés, le zolmitriptan (de 0,3 à 100 mcg/kg IV) a causé des diminutions soutenues et liées à la dose, dans la conductance et le débit sanguin artériel de la carotide (DE<sub>50</sub> pour les chiens : 2,9 mcg/kg; pour les chats : 1,1 mcg/kg). Cette situation indique une constriction des anastomoses artério-veineuses (AAV) crâniennes, doublée d'une contribution très légère de la circulation extracrânienne. Aucune réduction équivalente ne s'est

produite dans la conductance et le débit sanguin cérébral chez ces animaux. À des doses de 30 mcg/kg et de 100 mcg/kg IV, le zolmitriptan a inhibé la libération, par stimulation électrique du ganglion trigéminal, du peptide lié au gène de la calcitonine chez les chats anesthésiés. L'effet de la stimulation du ganglion trigéminal sur le peptide intestinal vasoactif était également réduit, dans ce modèle animal, de 100 mcg/kg de zolmitriptan administrés par voie intraveineuse. Sur une plage de doses de 3 à 30 mcg/kg (IV), le zolmitriptan a causé une inhibition liée à la dose de l'extravasation des protéines plasmatiques neurogènes dans la dure-mère ipsilatérale après la stimulation électrique du ganglion trigéminal.

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

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

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

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

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

Le métabolisme du zolmitriptan chez l'être humain entraîne la formation d'un dérivé du N-desméthyl actif sur le plan pharmacologique (voir Partie I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Ce métabolite présentait la même spécificité pharmacologique que la molécule mère, mais son activité sur les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> était de 2 à 6 fois plus puissante. Le profil cardiovasculaire du métabolite était, qualitativement, le même que celui du zolmitriptan.

### **Pharmacocinétique**

L'absorption d'une substance radiomarquée liée au médicament était rapide après

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

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

Chez toutes les espèces animales, l'élimination du plasma était rapide, la  $t_{1/2}$  étant de 1 à 2 heures. On n'a remarqué aucune différence apparente attribuable au sexe ou à la voie d'administration. Chez l'être humain, la  $t_{1/2}$  était de 2,5 à 3 heures.

Dans les études toxicologiques, l'exposition était généralement linéaire par rapport à l'augmentation de la dose. La pharmacocinétique suivant l'administration de doses multiples était semblable à celle observée après l'administration d'une dose unique. Toutefois, chez le rat, l'exposition au zolmitriptan et au métabolite acide indol-acétique a augmenté progressivement au cours des 52 premières semaines d'administration prolongée et a diminué par la suite après 78 et 104 semaines. Au cours des études tératologiques, l'exposition au zolmitriptan et aux métabolites ne différait pas de façon considérable chez les rates gravides et les rates non gravides. Toutefois, chez les lapines, on a cru remarquer une augmentation de l'exposition au cours de la période d'administration du médicament. Après une administration prolongée à des chiens, on a remarqué un léger changement de l'exposition au métabolite N-oxyde qui augmentait en fonction du zolmitriptan.

La distribution tissulaire du zolmitriptan a fait l'objet d'analyse chez les rats mâles albinos et pigmentés. Les niveaux les plus élevés de distribution ont été observés dans le foie, le rein et les tissus glandulaires. On a remarqué un passage minime de la barrière hémato-encéphalique. La substance radiomarquée liée au médicament a été rapidement éliminée. Les niveaux de radioactivité dans le tissu des rats albinos et des rats pigmentés étaient comparables, à tous les points d'évaluation, sauf dans l'œil, où l'on a enregistré des concentrations plus élevées chez les

rats pigmentés, ce qui indique une association avec la mélanine. Dans une étude portant sur des rats pigmentés, au cours de laquelle on leur a administré une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, la radioactivité dans l'œil était observable jusqu'à 7 jours (soit au moment de la dernière évaluation) après l'administration du médicament, et elle se situait toujours à 75 % de la valeur mesurée 4 heures après l'administration.

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Au cours d'études comportant une administration orale aiguë, la dose létale approximative de zolmitriptan était de 1000 mg/kg chez la souris et de 1000 à 1500 mg/kg chez le rat. Même si l'exposition n'a pas été mesurée, la dose létale orale approximative du zolmitriptan, chez les rongeurs, est environ 20.000 fois supérieure à la dose habituelle de 2,5 mg administrée chez l'être humain. La dose létale intraveineuse approximative était de 50 à 100 mg/kg. Les animaux sont morts sans signes avant-coureurs.

### **Toxicité à long terme**

Des études portant sur l'administration de doses répétées à des rats (jusqu'à 1000 mg/kg/jour) et à des chiens (jusqu'à 100 mg/kg/jour) ont révélé une faible toxicité hormis les signes cliniques associés à une exagération de l'action pharmacologique de cette classe de médicament. Les facteurs limitant la dose étaient les suivants : chez les rats, morts sporadiques après l'administration de la dose la plus élevée; chez les chiens, changements cliniques et modifications du comportement, qu'on croit imputables aux perturbations créées dans les voies de conduction du système nerveux central, régulées par les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>. Les détails de chaque étude figurent dans le Tableau 6.

**Tableau 6 Toxicité à long terme**

TYPE	ÉTUDE	ESPÈCE	NB/GROUPE M/F	DOSE mg/kg/jour	OBSERVATIONS
<b>Administration par voie orale ou intraveineuse</b>					
Toxicité après 1 mois	Dose orale quotidienne	Rat Wistar	15/15	0, 100, 400, 1600/1000 à partir du 10 <sup>e</sup> jour	Taux excessif de mortalité à la dose de 1600 mg. Hyperplasie urothéliale très faible chez quelques animaux auxquels on a administré une dose de 1600 ou de 1000 mg. Extrémités roses à toutes les doses. 3 animaux sont morts dans le groupe ayant reçu des doses de 400 mg. Légère augmentation du poids de la thyroïde associée aux doses de 1600 et de 1000 mg. Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour.
	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	3/3 Groupes 2 + 3 5/5 Groupes 1 + 4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses qui diminuaient avec la poursuite de l'administration. Un animal qui recevait une dose de 100 mg s'est effondré à deux reprises, mais a survécu. Signes de sevrage : mydriase, photophobie. Aucun effet toxique à la dose de 25 mg/kg/jour.
Toxicité après 1 mois	Dose intraveineuse quotidienne	Rat Wistar	15/15	0; 0,5; 2; 10	Signes cliniques prévus aux doses de 2 et de 10 mg. Aucune irritation au point d'injection. Aucun effet toxique à la dose de 10 mg/kg/jour.
	Dose intraveineuse quotidienne	Chien Beagle	3/3 Groupes 2 + 3 5/5 Groupes 1 + 4	0, 1, 5, 20	Signes cliniques associés à toutes les doses. Aucune irritation au point d'injection. Aucun effet toxique à la dose de 20 mg/kg/jour.
Toxicité après 6 mois	Dose orale quotidienne	Rat Wistar	30/30	0, 25, 100, 400	Rougeurs des extrémités à toutes les doses. Faible incidence d'hypertrophie minimale de la thyroïde associée à la dose de 400 mg/jour. Légère augmentation du poids du foie à la dose de 400 mg/jour. Mortalité sporadique associée à la dose de 400 mg/kg/jour. Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour.
	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	3/3 Groupes 2 + 3 5/5 Groupes 1 + 4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses, qui ont diminué avec la poursuite de l'administration. Un chien auquel on a administré une dose de 25 mg/kg a été achevé en raison de signes cliniques graves. Aucun effet toxique à la dose de 100 mg/kg/jour.
Toxicité après 12 mois	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	4/4 Groupes 2 + 3 6/6 Groupes 1 + 4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques associés à toutes les doses. On a sacrifié un mâle qui avait reçu une dose de 5 mg et un autre auquel on avait administré une dose de 25 mg en raison de leur agressivité. Un mâle qui avait reçu une dose de 100 mg est mort le 280 <sup>e</sup> jour. Aucun effet toxique à la dose de 25 mg/kg/jour.

## RÉFÉRENCES

1. Dowson AJ. 311C90: patient profiles and typical case histories of migraine management. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S29-S33.
2. Dowson AJ. Can oral 311C90, a novel 5-HT<sub>1D</sub> agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 28-31.
3. Earl NL. Clinical safety of 311C90: Aggregated data from patients and volunteers to date. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 8-12.
4. Edmeads JG. Extending Therapeutic options? Prospects for the future. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 32-33.
5. Ferrari MD. The clinical effectiveness of 311C90 in the acute treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 4-7.
6. Ferrari MD. 311C90: Increasing the options for therapy with effective acute antimigraine 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S21-S24.
7. Geraud GE. Evaluation of the long-term safety and efficacy of 311C90 in the treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36(Suppl 2): 24-27.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cats is blocked by the serotonin (5-HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994; 34: 394-399.
9. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5-HT)<sub>1B D</sub> receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraines? *Pain* 1996; 67(2/3): 355-359.
10. Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlman S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21(3): 381-389.
11. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, Earl NL. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig 311C90) for the acute treatment of migraine. A double-blind placebo controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997; 49: 1210-1218.
12. Seaber E, On N, Phillips S, Churchus R, Posner J, Rolan P. The tolerability and pharmacokinetics of the novel antimigraine compound 311C90 in healthy male volunteers. *Brit J of Clin Pharmacol* 1996; 41(2): 141-147.
13. Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, Giboens M, Langemark M, Bendtsen L, Daugaard D, Olesen J. 311C90 (Zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-

hydroxytryptamine-1D agonist: a comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia* 1996; 16(4): 270-275.

14. Visser WH, Klein K, Cox R, Jones D, Ferrari M. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist in the acute oral treatment of migraine. *Neurology* 1996; 46: 522-526.
15. Zagami AS. 311C90: Long-term efficacy and tolerability profile for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S25-S28.
16. AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (ON), Canada, Monographie de produit ZOMIG, Numéro de contrôle : 231420; Date de révision: 11 décembre 2019.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Sandoz Zolmitriptan**  
Comprimé de zolmitriptan

**Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Zolmitriptan et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il ne s'agit que d'un résumé, et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Sandoz Zolmitriptan. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**N'oubliez pas :** ce médicament VOUS a été prescrit exclusivement. Seul un médecin peut déterminer qui peut l'utiliser sans danger. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il pourrait causer du tort à cette personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Zolmitriptan appartient à un groupe de médicaments contre la migraine appelés agonistes 5-HT<sub>1</sub>. Sandoz Zolmitriptan sert à soulager votre migraine et d'autres symptômes associés à une crise de migraine.

**Sandoz Zolmitriptan ne doit pas être utilisé continuellement pour prévenir ou réduire le nombre de crises. Utilisez Sandoz Zolmitriptan uniquement pour traiter une crise de migraine réelle.**

#### Les effets de ce médicament :

On croit que la migraine est causée par l'élargissement de vaisseaux sanguins dans la tête. Sandoz Zolmitriptan rétrécit ces vaisseaux sanguins et soulage la douleur et d'autres symptômes de la migraine.

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

Sandoz Zolmitriptan ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à tout autre ingrédient de Sandoz Zolmitriptan (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »);
- vous avez des antécédents ou des signes et symptômes d'une affection 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);
- vous avez une hypertension grave ou incontrôlée;
- vous prenez ou avez récemment pris (dans les 24 heures) une ergotamine qui contient un médicament apparenté à l'ergot ou un autre triptan utilisé pour traiter les migraines;
- vous avez eu un autre type de mal de tête qui diffère d'une crise de migraine;
- vous prenez ou avez déjà pris (dans les 2 semaines) un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO).

#### L'ingrédient médicamenteux est :

Les comprimés de Sandoz Zolmitriptan contiennent 2,5 mg de zolmitriptan, l'ingrédient actif.

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Sandoz Zolmitriptan contient : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, crospovidone, oxyde de fer jaune, hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc et dioxyde de titane.

#### Les formes posologiques sont :

Sandoz Zolmitriptan se présente en comprimés traditionnels de 2,5 mg, dans des plaquettes alvéolées qui contiennent 3 ou 6 comprimés.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Sandoz Zolmitriptan, consultez votre médecin ou votre pharmacien si la réponse à n'importe laquelle des questions suivantes est OUI ou si vous ne connaissez pas la réponse :

- Êtes-vous enceinte, pensez-vous être enceinte ou tentez-vous de tomber enceinte? Utilisez-vous une forme de contraception inadéquate? Allaitiez-vous?
- Avez-vous déjà senti des douleurs ou un serrement à la poitrine (qui peut ou non se propager au cou, à la mâchoire ou au bras), un essoufflement ou des battements de cœur irréguliers (y compris un battement cardiaque rapide appelé syndrome de Wolff-Parkinson-White)? Avez-vous une angine de poitrine? Avez-vous déjà eu des maladies cardiaques ou vasculaires? Avez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un AVC?
- Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque tels que : hypertension artérielle, taux de cholestérol élevé, tabagisme, obésité, diabète ou de solides antécédents familiaux de maladie cardiaque?

- Avez-vous une affection appelée phénylcétonurie (une maladie du sang)?
- Avez-vous un problème héréditaire (rare) d'intolérance au galactose?
- Êtes-vous une femme postménopausée ou un homme de plus de 40 ans?
- Avez-vous de l'hypertension artérielle?
- Avez-vous déjà dû cesser de prendre ce médicament ou un autre médicament à cause d'une allergie ou d'autres problèmes?
- Prenez-vous d'autres agonistes 5-HT<sub>1</sub> contre la migraine comme le succinate de sumatriptan, le chlorhydrate de naratriptan, le benzoate de rizatriptan, le malate d'almotriptan ou des médicaments contre la migraine qui contiennent de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthylsergide?
- Prenez-vous des médicaments contre la dépression comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple du chlorhydrate de fluoxétine, du chlorhydrate de sertraline, du maléate de fluvoxamine ou du chlorhydrate de paroxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), par exemple du chlorhydrate de venlafaxine, ou des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), par exemple le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà ressenti un engourdissement d'un côté du corps quand vous avez mal à la tête?
- Avez-vous déjà eu des crises d'épilepsie ou des convulsions?
- Avez-vous déjà eu une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Ce mal de tête diffère-t-il de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (pour le traitement de l'indigestion ou d'ulcères d'estomac) ou un membre des antibiotiques de type quinolone? (par exemple la ciprofloxacine)?

Comme pour les autres traitements contre la migraine, l'emploi excessif de Sandoz Zolmitriptan 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 Sandoz Zolmitriptan pour corriger le problème.

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

#### Utilisation de Sandoz Zolmitriptan pendant la grossesse :

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

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin ou votre pharmacien au sujet de tout autre médicament, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce que vous prenez, dont :

- d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> contre la migraine (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan) ou des médicaments contre la migraine qui contiennent de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthylsergide);
- des médicaments contre la dépression comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple du chlorhydrate de fluoxétine, du chlorhydrate de sertraline, du maléate de fluvoxamine ou du chlorhydrate de paroxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), par exemple du chlorhydrate de venlafaxine, ou des inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), par exemple le sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide;
- des médicaments utilisés pour traiter les maux d'estomac ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- des antibiotiques de la famille des quinolones (par exemple la ciprofloxacine).
- remèdes à base de plantes médicinales contenant du millepertuis.

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

#### Adultes

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

Vous pouvez prendre une deuxième dose si votre mal de tête revient, mais au plus tôt 2 heures après le premier comprimé. Si votre migraine ne répond pas à la première dose, ne prenez pas une deuxième dose avant d'avoir d'abord consulté votre médecin.

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

### Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de Sandoz Zolmitriptan, 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.

### **EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET**

Bien que la grande majorité des utilisateurs de zolmitriptan n'aient pas eu de problèmes majeurs, vous devez tout de même savoir que les effets secondaires suivants peuvent survenir.

Effets secondaires liés au zolmitriptan souvent rapportés :

- malaise
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

Le zolmitriptan peut fréquemment causer de la somnolence. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machinerie lourde jusqu'à ce que vous soyez certain de ne pas être somnolent.

Voici d'autres effets secondaires courants :

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

Voici des effets secondaires rares :

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

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

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

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

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

Voir le tableau ci-dessous, qui indique quoi faire au sujet d'effets secondaires graves.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents (fréquence égale ou supérieure à 1 %, mais chez moins de 10 % des patients)			
Battements cardiaques irréguliers		√	
Sensation de douleur, de pression ou de serrement à la poitrine, au cou, à la gorge, à la mâchoire, aux bras ou aux jambes			√
Sensation de picotement, de chaleur, de lourdeur ou de pression			√
Peu fréquents (fréquence égale ou supérieure à 0,1 % mais inférieure à 1 % des patients)			
Battements cardiaques rapides		√	
Augmentation temporaire de la tension artérielle		√	
Rares (fréquence égale ou supérieure à 0,01 %, mais chez moins de 0,1 % des patients)			
Essoufflement, respiration sifflante, battements cardiaques intenses, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruptions cutanées, démangeaisons, bosses sur la peau ou urticaire, ou enflure avec liquide dans les tissus			√
Très rares (moins de 0,01 % des patients)			
Symptômes de crise cardiaque (douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement)			√
Douleur abdominale soudaine ou intense, ou diarrhée sanglante			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez*

vosre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant l'utilisation de Sandoz Zolmitriptan.

Dernière révision : 29 janvier 2020.

## MODE DE CONSERVATION

Rangez le médicament dans un endroit sûr hors de portée des enfants. Sandoz Zolmitriptan pourrait causer du tort aux enfants. Conservez votre médicament entre 15 et 30 °C, loin de la chaleur directe.

Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, retournez le médicament au pharmacien, pour qu'il l'élimine. Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'opercule de la plaquette. Retournez les comprimés au pharmacien, qui les éliminera.

### **DÉCLARATION DES EFFETS SOUPÇONNÉS**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Zolmitriptan :

- Communiquez 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://produitssante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant <http://www.sandoz.ca> ou en appelant au 1-800-361-3062

Ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

110, rue de Lauzon  
Boucherville (QC) Canada  
J4B 1E6

Ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr Sandoz Zolmitriptan ODT

Comprimé à dissolution orale de zolmitriptan

**Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Zolmitriptan ODT et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il ne s'agit que d'un résumé, et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Sandoz Zolmitriptan ODT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**N'OUBLIEZ PAS :** ce médicament VOUS a été prescrit exclusivement. Seul un médecin peut déterminer qui peut l'utiliser sans danger. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il pourrait causer du tort à cette personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Zolmitriptan ODT appartient à un groupe de médicaments contre la migraine appelés agonistes 5-HT<sub>1</sub>. Sandoz Zolmitriptan ODT sert à soulager votre migraine et d'autres symptômes associés à une crise de migraine.

**Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit pas être utilisé continuellement pour prévenir ou réduire le nombre de crises. Utilisez Sandoz Zolmitriptan ODT uniquement pour traiter une crise de migraine réelle.**

#### Les effets de ce médicament :

On croit que la migraine est causée par l'élargissement de vaisseaux sanguins dans la tête. Sandoz Zolmitriptan ODT rétrécit ces vaisseaux sanguins et soulage la douleur et d'autres symptômes de la migraine.

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

Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à tout autre ingrédient de Sandoz Zolmitriptan ODT (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »);
- vous avez des antécédents ou des signes et symptômes d'une affection 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);
- vous avez une hypertension grave ou incontrôlée;
- vous prenez ou avez récemment pris (dans les 24 heures) une ergotamine qui contient un médicament apparenté à l'ergot ou un autre triptan utilisé pour traiter les migraines;
- vous avez eu un autre type de mal de tête qui diffère d'une crise de migraine;
- vous prenez ou avez déjà pris (dans les 2 semaines) un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO).

#### L'ingrédient médicinal est :

Les comprimés de Sandoz Zolmitriptan ODT contiennent 2,5 mg de zolmitriptan, l'ingrédient actif.

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Sandoz Zolmitriptan ODT contient : aspartame, acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline silicifiée, hydrogénocarbonate de sodium et saveur d'orange sucrée.

#### Les formes posologiques sont :

Sandoz Zolmitriptan ODT se présente en comprimés à dissolution orale de 2,5 mg, dans des plaquettes alvéolées qui contiennent 2 ou 6 comprimés.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Sandoz Zolmitriptan ODT, consultez votre médecin ou votre pharmacien si la réponse à n'importe laquelle des questions suivantes est OUI ou si vous ne connaissez pas la réponse :

- Êtes-vous enceinte, pensez-vous être enceinte ou tentez-vous de tomber enceinte? Utilisez-vous une forme de contraception inadéquate? Allaitiez-vous?
- Avez-vous déjà senti des douleurs ou un serrement à la poitrine (qui peut ou non se propager au cou, à la mâchoire ou au bras), un essoufflement ou des battements de cœur irréguliers (y compris un battement cardiaque rapide appelé syndrome de Wolff-Parkinson-White)? Avez-vous une angine de poitrine? Avez-vous déjà eu des maladies cardiaques ou vasculaires? Avez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un AVC?
- Avez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque tels que : hypertension artérielle, taux de cholestérol élevé, tabagisme, obésité, diabète ou de solides antécédents familiaux de maladie cardiaque?

- Avez-vous une affection appelée phénylcétonurie (une maladie du sang)?
- Êtes-vous une femme postménopausée ou un homme de plus de 40 ans?
- Avez-vous de l'hypertension artérielle?
- Avez-vous déjà dû cesser de prendre ce médicament ou un autre médicament à cause d'une allergie ou d'autres problèmes?
- Prenez-vous d'autres agonistes 5-HT<sub>1</sub> contre la migraine comme le succinate de sumatriptan, le chlorhydrate de naratriptan, le benzoate de rizatriptan, le malate d'almotriptan ou des médicaments contre la migraine qui contiennent de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthylsergide?
- Prenez-vous des médicaments contre la dépression comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple du chlorhydrate de fluoxétine, du chlorhydrate de sertraline, du maléate de fluvoxamine ou du chlorhydrate de paroxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), par exemple du chlorhydrate de venlafaxine, ou des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), par exemple le sulfate de phenelzine, le sulfate de tranylcypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà ressenti un engourdissement d'un côté du corps quand vous avez mal à la tête?
- Avez-vous déjà eu des crises d'épilepsie ou des convulsions?
- Avez-vous déjà eu une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Ce mal de tête diffère-t-il de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (pour le traitement de l'indigestion ou d'ulcères d'estomac) ou un membre des antibiotiques de type quinolone? (par exemple la ciprofloxacine)?

Comme pour les autres traitements contre la migraine, l'emploi excessif de Sandoz Zolmitriptan ODT 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 Sandoz Zolmitriptan ODT pour corriger le problème.

#### Utilisation de Sandoz Zolmitriptan ODT pendant la grossesse :

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

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin ou votre pharmacien au sujet de tout autre médicament, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce que vous prenez, dont :

- d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> contre la

migraine (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan) ou des médicaments contre la migraine qui contiennent de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthylsergide);

- des médicaments contre la dépression comme des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple du chlorhydrate de fluoxétine, du chlorhydrate de sertraline, du maléate de fluvoxamine ou du chlorhydrate de paroxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), par exemple du chlorhydrate de venlafaxine, ou des inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), par exemple le sulfate de phenelzine, du sulfate de tranylcypromine ou le moclobémide;
- des médicaments utilisés pour traiter les maux d'estomac ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- des antibiotiques de la famille des quinolones (par exemple la ciprofloxacine).
- remèdes à base de plantes médicinales contenant du millepertuis.

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

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Dose habituelle :

##### **Adultes**

La dose habituelle est de 2,5 mg, ou une dose inférieure recommandée par votre médecin. Les comprimés de Sandoz Zolmitriptan ODT à dissolution orale de 2,5 mg ne peuvent être coupés en deux. La dose devrait être prise aussitôt que la migraine survient, mais elle peut être prise à tout moment pendant la migraine.

En ce qui concerne les comprimés à dissolution orale de Sandoz Zolmitriptan ODT, la plaquette alvéolée doit être ouverte selon les indications sur l'opercule (il ne faut pas pousser les comprimés pour qu'ils percent l'opercule). Le comprimé à dissolution orale de Sandoz Zolmitriptan ODT doit être placé sur la langue, où il se dissoudra dans la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé à dissolution orale avec de l'eau.

Vous pouvez prendre une deuxième dose si votre mal de tête revient, mais au plus tôt 2 heures après le premier comprimé. Si votre migraine ne répond pas à la première dose, ne prenez pas une deuxième dose avant d'avoir d'abord consulté votre médecin.

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

##### Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de Sandoz Zolmitriptan ODT, 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.

**EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE À LEUR SUJET**

Bien que la grande majorité des utilisateurs de zolmitriptan n'aient pas eu de problèmes majeurs, vous devez tout de même savoir que les effets secondaires suivants peuvent survenir.

Effets secondaires liés au zolmitriptan souvent rapportés :

- malaise
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

Le zolmitriptan peut fréquemment causer de la somnolence. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machinerie lourde jusqu'à ce que vous soyez certain de ne pas être somnolent.

Voici d'autres effets secondaires courants :

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

Voici des effets secondaires rares :

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

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

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

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

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

Voir le tableau ci-dessous, qui indique quoi faire au sujet d'effets secondaires graves.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents (fréquence égale ou supérieure à 1 %, mais chez moins de 10 % des patients)			
Battements cardiaques irréguliers		√	
Sensation de douleur, de pression ou de serrement à la poitrine, au cou, à la gorge, à la mâchoire, aux bras ou aux jambes			√
Sensation de picotement, de chaleur, de lourdeur ou de pression			√
Peu fréquents (fréquence égale ou supérieure à 0,1 % mais inférieure à 1 % des patients)			
Battements cardiaques rapides		√	
Augmentation temporaire de la tension artérielle		√	
Rares (fréquence égale ou supérieure à 0,01 %, mais chez moins de 0,1 % des patients)			
Essoufflement, respiration sifflante, battements cardiaques intenses, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruptions cutanées, démangeaisons, bosses sur la peau ou urticaire, ou enflure avec liquide dans les tissus			√
Très rares (moins de 0,01 % des patients)			
Symptômes de crise cardiaque (douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement)			√
Douleur abdominale soudaine ou intense, ou diarrhée sanglante			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant l'utilisation de Sandoz Zolmitriptan ODT.*

**MODE DE CONSERVATION**

Rangez le médicament dans un endroit sûr hors de portée des enfants. Sandoz Zolmitriptan ODT pourrait causer du tort aux enfants. Conservez votre médicament entre 15 et 30 °C, loin de la chaleur directe.

Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, retournez le médicament au pharmacien, pour qu'il l'élimine. Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'opercule de la plaquette. Retournez les comprimés au pharmacien, qui les éliminera.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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.*

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Zolmitriptan ODT :**

- Communiquez 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://produitssante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant <http://www.sandoz.ca> ou en appelant au 1-800-361-3062

Ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :  
110, rue de Lauzon  
Boucherville (QC) Canada  
J4B 1EC

Ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Dernière révision : 2 mars 2020.