

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrSANDOZ ZOLMITRIPTAN**  
Comprimés de zolmitriptan  
Comprimés de 2.5 mg par voie oral

**PrSANDOZ ZOLMITRIPTAN ODT**  
Comprimé de zolmitriptan à dissolution orale  
Comprimés à dissolution de 2.5 mg par voie orale

Agonites des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>  
Antimigraineux

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon,  
Boucherville, QC  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale:  
7 juin 2011  
Date de révision:  
22 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 287865

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 INDICATIONS, 1.1 Enfants</a>	11/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants</a>	11/2024

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ «MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES»</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	8
4.4 Administration .....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>12</b>
7.1 Populations particulières .....	20
7.1.1 Femmes enceintes .....	20
7.1.2 Allaitement.....	20

7.1.3	Enfants .....	20
7.1.4	Personnes âgées .....	21
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>21</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	22
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	29
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	31
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	32
8.5	Effets indésirables OBSERVÉES après la mise en marché.....	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>33</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	33
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	34
9.3	Interactions médicament-comportement.....	35
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment .....	38
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	38
9.7	Interactions médicaments-tests de laboratoire .....	38
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>39</b>
10.1	Mode d'action.....	39
10.2	Pharmacodynamique.....	39
10.3	Pharmacocinétique.....	42
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>47</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>47</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>50</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	50

14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	60
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>63</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>63</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>65</b>
	<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>66</b>

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

### **1 INDICATIONS**

Sandoz Zolmitriptan (comprimé de zolmitriptan) / Sandoz Zolmitriptan ODT (Comprimé de zolmitriptan à dissolution orale) indiqué pour :

- le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes.

Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine ni pour la prise en charge de la migraine hémiplésique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton dont souffrent les personnes âgées, principalement les hommes.

#### **1.1 Enfants**

Enfant (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (6 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

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 [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Sandoz Zolmitriptan (comprimé de zolmitriptan) / Sandoz Zolmitriptan ODT (comprimé de zolmitriptan à dissolution oral) sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- chez les patients ayant 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 [7 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#));
- 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- chez les patients présentant une migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique;
- avec une administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO ou utilisation de zolmitriptan dans les deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la MAO (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant (voir section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

### 3 ENCADRÉ «MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES»

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde** : Des événements

cardiaques indésirables graves, y compris des infarctus aigus du myocarde, ont été signalés dans les heures suivant l'administration de Zolmitriptan. Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT sont contre-indiqués chez les patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit pas être administrés aux patients qui présentent des facteurs de risque de coronaropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

- **Arythmies cardiaques** : Des troubles du rythme cardiaque mettant en danger la vie du patient, y compris une tachycardie ventriculaire et une fibrillation ventriculaire entraînant la mort, ont été signalés dans les heures suivant l'administration de Zolmitriptan (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).
- **Angine de poitrine** : Zolmitriptan peut causer un spasme coronarien (angor de Prinzmetal), même chez les patients sans antécédents de coronaropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).
- **Événements vasculaires cérébraux** : Des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'accident vasculaire cérébral et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, certains de ces événements ayant entraîné le décès du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Les énoncés généraux suivants s'appliquent à toutes les formes posologiques de Zolmitriptan.

- Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.
- Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine.
- Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés de Sandoz Zolmitriptan (comprimé de zolmitriptan). Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose doivent utiliser une autre formulation de zolmitriptan : Sandoz Zolmitriptan ODT (Comprimé à dissolution oral) (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endocrinien/métabolisme](#)).

- Quelle que soit la formulation, la dose initiale recommandée de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT chez l'adulte est de 2,5 mg. La dose maximale recommandée est de 5 mg.
- Si la céphalée réapparaît, on peut prendre une deuxième dose après 2 heures. Quelle que soit la forme posologique, 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 si la dose initiale s'est avérée inefficace.
- L'innocuité du traitement de plus de 3 crises de migraine par zolmitriptan pendant une période d'un mois n'a pas été établie.
- On doit traiter avec précaution les patients atteints d'hypertension faible ou modérée en utilisant la dose efficace la plus faible. Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- L'insuffisance hépatique réduit la clairance du zolmitriptan. Des doses plus faibles sont recommandées (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Les patients qui prennent de la cimétidine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2 ne doivent pas dépasser une dose de 5 mg de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT par période de 24 heures (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Adultes (≥18 ans) :

Sandoz Zolmitriptan (comprimé de zolmitriptan): Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de zolmitriptan est de 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. On peut obtenir une dose approximative de 1 mg en séparant en deux le comprimé traditionnel de 2,5 mg.

La seule comparaison directe des doses de 2,5 et de 5 mg a montré que la dose de 5 mg apportait peu d'avantages additionnels et que l'utilisation des comprimés de 5 mg de zolmitriptan entraînait plus d'effets secondaires (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#); [14.1 Essais cliniques par indication](#)).



Sandoz Zolmitriptan ODT (Comprimé à dissolution orale de zolmitriptan) : Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de zolmitriptan est de 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. Le comprimé fondant de zolmitriptan à 2,5 mg par voie orale ne peut pas être séparé en deux pour obtenir une dose approximative de 1 mg.

**Enfant (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

**Personnes âgées**: L'innocuité et l'efficacité de zolmitriptan chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

**Insuffisance hépatique** : Zolmitriptan est principalement métabolisé dans le foie. Les patients atteints 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. Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, à des doses inférieures à 2,5 mg. La dose totale ne doit pas dépasser 5 mg par période de 24 heures. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Insuffisance rénale** : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $\geq 15$  mL/min. Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

#### 4.4 Administration

Sandoz Zolmitriptan (comprimés de zolmitriptan) : Le comprimé doit être avalé avec de l'eau. On peut obtenir une dose approximative de 1 mg en séparant en deux le comprimé traditionnel de 2,5 mg.

Sandoz Zolmitriptan ODT (comprimés de zolmitriptan 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.

## 5 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 [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, la surveillance des patients après une surdose de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Formulation	Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Sandoz Zolmitriptan	Orale	Comprimé de zolmitriptan / 2,5 mg	cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose anhydre, macrogol, oxyde de fer jaune, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.
Sandoz Zolmitriptan ODT	Orale	Comprimé de zolmitriptan à dissolution orale / 2,5 mg	acide citrique anhydre, aspartame, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, hydrogénocarbonate de sodium, mannitol, saveur d'orange sucrée, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

### Description

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.

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.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

### Généralités

Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.

### Cardiovasculaire

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

Zolmitriptan a été associé à un serrement et à des douleurs transitoires dans la poitrine et/ou le cou 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'une ischémie du myocarde. De rares cas d'événements coronariens graves ou d'arythmie sont survenus après l'utilisation de Zolmitriptan. De très rares cas d'angine de poitrine ont été signalés.

Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il est fortement recommandé de ne pas administrer Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT aux patients chez qui l'on peut prédire une coronaropathie non diagnostiquée en raison de la présence de facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux prononcés de coronaropathie, être une femme ménopausée de façon 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 ses examens électrocardiographiques révèlent des indices ou des signes évidents de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Toutefois, il est possible que ces évaluations ne permettent pas de dépister tous les patients atteints de cardiopathie; dans de très rares cas, des événements cardiaques graves 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT. 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT, qui présentaient ou qui présentent maintenant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie comme décrit 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT, on doit procéder à un ECG pour déterminer s'il y a des changements ischémiques.

L'approche systématique décrite ci-dessus vise à réduire la probabilité que des patients atteints de maladies cardiovasculaires non diagnostiquées soient exposés par mégarde à zolmitriptan.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, on a rapporté des sensations atypiques dans la région précordiale suite à l'administration du zolmitriptan. Si on croit que ces symptômes indiquent une cardiopathie ischémique, on doit cesser l'administration de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 un serrement) 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz

Zolmitriptan ODT, afin de déterminer s'ils souffrent de coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angor de Prinzmetal avant de leur administrer d'autres doses, et surveiller étroitement leur état par le biais de l'ECG si on reprend l'administration du médicament et si des symptômes semblables réapparaissent. De même, on doit examiner les patients qui présentent d'autres symptômes ou signes laissant entrevoir la possibilité d'une diminution du débit sanguin artériel, comme la colite ischémique ou le syndrome de Raynaud, après l'administration de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT, afin de déterminer s'ils souffrent d'athérosclérose ou s'ils présentent une prédisposition aux angiospasmes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Événements cardiaques et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT1**

Comme les autres triptans, le zolmitriptan peut causer des spasmes coronariens. On a signalé des 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-HT1. Compte tenu de l'utilisation répandue des agonistes des récepteurs 5-HT1 chez les patients souffrant de migraine, la fréquence de ces événements est extrêmement faible.

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

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

Plus de 2500 patients souffrant de migraine ont participé à des essais cliniques contrôlés avant la commercialisation des comprimés traditionnels de zolmitriptan, et aucun événement cardiaque grave ni aucun décès n'ont été signalés. Les essais cliniques contrôlés précédant la mise en marché de zolmitriptan pour vaporisation nasale comptaient plus de 1300 patients, et aucun événement cardiaque grave ni aucun décès n'ont été signalés.

- **Expérience après la mise en marché 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 [8.1 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients atteints d'hypertension maîtrisée, il faut administrer le Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Risque de dépendance, de tolérance et/ou d'abus**

Le potentiel de dépendance, de tolérance et/ou d'abus de zolmitriptan n'a pas été étudié. Cependant, il pourrait y avoir une probabilité théorique que l'un ou plusieurs de ces risques surviennent. Les professionnels de la santé doivent tenir compte des antécédents de consommation de drogues des patients et les surveiller de manière appropriée.

La surconsommation d'analgésiques ou d'autres médicaments, comme les triptans, peut entraîner une aggravation des symptômes de céphalées (céphalées par surconsommation de médicaments) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne provoque pas d'effets nuisibles chez eux.

### **Endocrinien/métabolisme**

- **Lactose** : Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés de Sandoz 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 les comprimés de Sandoz Zolmitriptan (comprimé de zolmitriptan).
- **Phénylcétonurie**: Il faut informer les patients atteints de phénylcétonurie que les comprimés fondants de Sandoz Zolmitriptan ODT contiennent (Comprimé de zolmitriptan à dissolution orale) de la phénylalanine (un composant de l'aspartame). Chaque comprimé fondant contient 2,50 mg d'aspartame.

### Hépatique/biliaire/pancréatique :

Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, à une dose inférieure à 2,5 mg (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 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 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, Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> chimiquement apparentés (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

### Neurologique

Il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres troubles neurologiques potentiellement graves chez des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques avant de traiter une céphalée chez ces patients. 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 ayant récemment reçu un diagnostic de migraine ou présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être réexaminé si aucune réponse n'est observée après la première dose de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT.

- **Céphalées par surconsommation de médicaments (CSM)** : 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 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. Chez les patients souffrant de CSM, l'arrêt du traitement par Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT peut entraîner des symptômes de sevrage, comme une aggravation transitoire des céphalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque de dépendance, de tolérance et/ou d'abus](#)).

- **Convulsions** : On doit faire preuve de prudence si on compte administrer Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT, 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 Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt de la prise des agents sérotoninergiques.

### **Ophtalmologique**

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. Des études menées sur des animaux laissent penser que le zolmitriptan peut s'accumuler dans les tissus riches en mélanine au fil du temps, ce qui pourrait entraîner des réactions toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité du zolmitriptan n'a pas été établie pendant la grossesse chez la femme. Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus. Dans des études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin, l'administration de zolmitriptan par voie orale à des animaux gravides n'a montré aucun signe apparent de tératogénicité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Allaitement

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

### 7.1.3 Enfants

- **Enfants (< 6 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).
- **Enfants (6 à 17 ans)** : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de zolmitriptan chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#); [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'exposition générale à la molécule mère ne diffère pas considérablement chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et les adultes. Toutefois, l'exposition au métabolite actif, 2 à 6 fois plus puissant, est plus important chez les adolescents (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Certains événements indésirables graves sur le plan clinique, signalés comme étant rares chez les adultes, ont été rapportés chez des patients pédiatriques (voir [8.5 Effets indésirables](#)).

[observés après la mise en marché](#)).

#### **7.1.4 Personnes âgées**

L'innocuité et l'efficacité du zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez les personnes de plus de 65 ans. Le risque d'effets indésirables à ce médicament peut être 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 études cliniques ne comprenaient pas de patients âgés de plus de 65 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes âgées.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Le profil d'effets indésirables observé avec zolmitriptan pour vaporisation nasale est semblable à celui qui est associé aux comprimés de zolmitriptan et aux comprimés de zolmitriptan à dissolution orale, sauf en ce qui concerne les réactions locales liées à l'administration par voie intranasale.

Zolmitriptan est généralement bien toléré. À toutes les doses, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, ainsi que transitoires et se sont résolus spontanément. La fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés ne changeait pas selon le sexe, le poids ou l'âge des patients, l'utilisation de médicaments prophylactiques ou encore la présence d'aura. On ne disposait pas de données suffisantes pour évaluer l'incidence de la race sur la fréquence des effets indésirables.

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#))

Comme pour d'autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1</sub>, des élévations passagères de la tension artérielle générale ont été signalées chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension. Très rarement, ces hausses de tension artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, de spasmes coronariens, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#)).

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

On a rapporté de rares cas d'hypersensibilité, dont l'urticaire et l'œdème de Quincke (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire](#)).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### **Expérience provenant d'essais cliniques contrôlés avec les comprimés de 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 2) 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 de serrement dans la poitrine, le cou, la mâchoire et la gorge, les étourdissements, la somnolence et possiblement l'asthénie et les nausées.

**Tableau 2 Événements indésirables liés 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 les comprimés zolmitriptan**

Nombre de patients	Placebo	Comprimés de zolmitriptan	Comprimés de zolmitriptan	Comprimés de zolmitriptan
	401	1 mg 163	2,5 mg 498	5 mg 1012
<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
somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
troubles de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
vertige	0	0	0	1,5
hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif :</u>				
diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
sécheresse de la bouche	1,7	4,9	3,2	3,2
dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0

Nombre de patients	Placebo	Comprimés de zolmitriptan 1 mg	Comprimés de zolmitriptan 2,5 mg	Comprimés de zolmitriptan 5 mg
	401	163	498	1012
Incidence en %				
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 2). L'innocuité à long terme de la dose de 2,5 mg n'a pas été évaluée dans cette étude.

#### **Expérience provenant d'essais cliniques contrôlés avec comprimés à dissolution orale de zolmitriptan (zolmitriptan).**

**Innocuité liée à un traitement aigu:** Dans une étude internationale, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérabilité de comprimé à dissolution orale de zolmitriptan à 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 plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée, et aucun n'a mené à un retrait de l'étude. Les types d'événements indésirables signalés s'apparentaient aux effets connus de cette classe de médicaments (5-HT<sub>1B/1D</sub>) et étaient similaires aux effets observés avec le comprimé traditionnel de zolmitriptan. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés (soit > 2 %) avec comprimé à dissolution orale de zolmitriptan à 2,5 mg par rapport à un placebo étaient, respectivement : asthénie (3 % vs 1 %), serrement (3 % vs < 1 %), somnolence (3 % vs 2 %), étourdissements (3 % vs 1 %), paresthésie (3 % vs 2 %), hyperesthésie (2 % vs 0 %), pharyngite (2 % vs 0 %) et nausées (2 % vs 1 %).

#### **Expérience provenant d'essais cliniques contrôlés avec zolmitriptan pour vaporisation nasale (vaporisateur nasal de zolmitriptan)**

**Innocuité liée à un traitement aigu:** Chez les 1 383 patients ayant traité 3 398 crises au moyen du vaporisateur nasal de zolmitriptan dans le cadre d'un essai à l'insu contrôlé par placebo, les taux d'abandons associés aux effets indésirables ont été faibles, soit de 1,3 % (5 mg), 0 % (2,5 mg), 0,8 % (1 mg) et 0,4 % (placebo). Aucun des retraits n'était attribuable à un événement grave. Un patient a été retiré en raison d'anomalies à l'ECG par rapport aux données initiales, qui ont été découvertes fortuitement 23 jours après la dernière dose de zolmitriptan pour vaporisation nasale. Les événements indésirables survenus le plus fréquemment au cours des essais cliniques avec zolmitriptan pour vaporisation nasale étaient un goût inhabituel, une paresthésie, une hyperesthésie et des étourdissements. Le tableau 3 présente une liste des effets indésirables qui sont survenus chez 1 % ou plus des 1 383 patients dans les groupes ayant pris le comprimé à 2,5 mg, le placebo et les doses pour vaporisation nasale de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg dans le cadre de l'essai clinique contrôlé.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus dans une seule étude contrôlée par placebo à une fréquence de  $\geq 1$  % dans tout groupe ayant pris zolmitriptan pour vaporisation nasale par système/appareil de l'organisme**

Système/appareil de l'organisme et effet indésirable (Définitions COSTART) <sup>a</sup>	Pourcentage de patients				
	Comprimé*		Zolmitriptan pour vaporization nasale		
	2.5 mg (N=233)	Placebo <sup>b</sup> (N=228)	1mg (N=238)	2.5 mg (N=224)	5.0 mg (N=236)
<b>SYMPTÔMES POSSIBLEMENT D'ORIGINE CARDIAQUE</b>					
Douleur à la gorge	1.3%	0.4%	0.0%	2.7%	2.1%
Pression à la gorge	0.9%	0.0%	0.4%	0.0%	1.3%
Serrement de la gorge	1.3%	0.9%	1.3%	0.4%	1.7%
Serrement du cou	1.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%
Serrement de la poitrine	1.3%	0.0%	0.8%	0.4%	0.8%
Palpitations	1.3%	0.4%	1.7%	1.3%	0.0%
<b>CORPS / ABDOMEN</b>					
Douleur Abdominale	0.4%	0.9%	1.7%	1.3%	0.8%
<b>CORPS / GÉNÉRALE</b>					
Asthénie	2.1%	0.4%	0.4%	0.9%	2.1%
Lourdeur, autre	1.7%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%

Système/appareil de l'organisme et effet indésirable (Définitions COSTART) <sup>a</sup>	Pourcentage de patients				
	Comprimé*		Zolmitriptan pour vaporization nasale		
	2.5 mg (N=233)	Placebo <sup>b</sup> (N=228)	1mg (N=238)	2.5 mg (N=224)	5.0 mg (N=236)
Douleur local précise	0.0%	0.4%	1.7%	0.9%	2.5%
Aggravation de la réaction <sup>c</sup>	0.0%	2.2%	0.4%	0.9%	2.1%
<b>APPAREIL DIGESTIF</b>					
Sécheresse de la bouche	1.3%	0.0%	1.7%	2.2%	1.3%
Nausées	1.3%	0.9%	1.3%	0.9%	1.7%
<b>SYSTÈME NERVEUX/SNC</b>					
Étourdissements	1.7%	3.5%	2.9%	0.4%	0.0%
Insomnie	0.0%	0.0%	1.3%	1.3%	0.9%
Somnolence	0.4%	1.3%	0.8%	0.4%	1.7%
<b>SYSTÈME NERVEUX / GÉNÉRALE</b>					
Hyperesthésie	0.9%	0.0%	0.8%	0.4%	2.1%
Hypoesthésie	1.3%	0.4%	0.4%	0.9%	0.8%
<b>SYSTÈME NERVEUX / SNP</b>					
Paresthésie	4.3%	3.9%	4.2%	3.1%	5.9%
Sensation de chaleur	2.1%	2.2%	0.4%	0.9%	0.0%
<b>APPAREIL RESPIRATOIRE</b>					
Trouble ou malaise au niveau des fosses nasales	0.9%	1.3%	2.1%	0.9%	1.3%
<b>ORGANES DES SENS</b>					
Goût inhabituel	1.3%	3.1%	7.6%	13.4%	16.9%

a Le patient peut avoir présenté plus d'un événement indésirable.

b Le groupe de traitement par placebo comprenait des patients recevant le placebo en vaporisation nasale ou par voie orale.

c Les événements signalés sous ce terme comprennent une augmentation des nausées et des céphalées.

\* Les fréquences rapportées dans ce tableau sont tirées d'une seule étude contrôlée par placebo. Les effets indésirables survenus dans cinq essais contrôlés par placebo pendant le traitement d'une seule crise de migraine et signalés par  $\geq 1\%$  des patients traités par des comprimés de zolmitriptan à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg apparaissent au tableau 2.

**Réactions indésirables locales :** Parmi les 922 patients utilisant comme traitement actif un vaporisateur nasal de zolmitriptan pour traiter 2 311 crises dans le cadre de l'étude clinique contrôlée, environ 3 % ont remarqué une irritation ou une douleur locale au point d'administration. Les événements indésirables, de quelque type que ce soit, perçus dans le rhinopharynx (pouvant comprendre les effets généraux des triptans) ont été graves chez 1 % des patients et environ 60 % de ces effets se sont résorbés en 1 heure.

Le profil d'effets indésirables observé avec zolmitriptan pour vaporisation nasale est semblable à celui qui est associé aux comprimés zolmitriptan et aux comprimés fondants de comprimé de zolmitriptan à dissolution orale, sauf en ce qui concerne les réactions indésirables locales liées à l'administration par voie nasale

### **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 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 fréquente.

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

Troubles du système nerveux : les céphalées étaient fréquentes.

Troubles respiratoires : l'épistaxis était fréquente seulement avec zolmitriptan pour vaporisation nasale.

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

Des sensations de lourdeur, de serrement, de douleur ou de pression dans la gorge, le cou, les membres ou la poitrine sont survenues fréquemment, à une fréquence semblable à celle notée aux tableaux 2 et 3.

## 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

### **Enfants (6 à 11 ans)**

L'indication d'utilisation dans toute population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).

Des données limitées provenant d'un seul essai clinique multicentrique, croisé, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo portant sur 168 enfants (âgés de 6 à 11 ans) souffrant de migraines laissent croire que le type et la gravité des effets indésirables pourraient être semblables à ceux observés chez les adultes. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été identifié dans l'essai pédiatrique terminé pour le groupe d'âge étudié. Cependant, la base de données sur l'innocuité pour cette population pédiatrique est trop limitée pour identifier avec précision les effets indésirables courants, peu courants, rares ou très rares, ainsi que leur fréquence.

Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être tirée concernant la fréquence relative, certaines arythmies cardiaques, signalées comme étant rares chez les adultes, ont été rapportées plus fréquemment dans la population pédiatrique.

### **Adolescents (12 à 17 ans)**

L'indication d'utilisation dans toute population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#); [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés lors d'une seule étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée auprès de 696 adolescents migraineux âgés de 12 à 17 ans (voir [7.1.3 Enfants](#); [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Tableau 4 Effets indésirables survenus dans une seule étude contrôlée par placebo menée auprès d'adolescents, signalés par  $\geq 1$  % des patients traités par des comprimés de zolmitriptan**

Système et appareils de l'organisme et événement indésirable (définition de COSTART)	Placebo (N=176)	Pourcentage de patients		
		Comprimé de zolmitriptan		
		2.5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
<b>Système cardiovasculaire</b>				
Vasodilatation	0.6	0	2.9	3.9
Palpitations	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
Douleur abdominal	0.6	1.2	0	1.7
Céphalées	0	1.2	2.9	1.1
Malaise	0	0	2.3	0.6
Pression	0	1.8	0.6	0.6
Rigidité	0	0	0.6	2.8
Lourdeur	1.1	0.6	0	1.1
<b>Appareil digestif</b>				
Nausées	1.1	5.8	2.9	7.9
Vomissements	1.1	0.6	1.7	4.5
Sécheresse de la bouche	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

Système et appareils de l'organisme et événement indésirable (définition de COSTART)	Placebo (N=176)	Pourcentage de patients		
		Comprimé de zolmitriptan		
		2.5 mg (N=171)	5 mg (N=174)	10 mg (N=178)
<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 annexes cutanées</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

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

On présente ci-dessous la fréquence des événements cliniques indésirables signalés moins couramment. Étant donné que les rapports comprennent des événements observés dans des études ouvertes et non contrôlées, le lien de causalité entre zolmitriptan et ces événements ne peut être déterminé avec certitude. Qui plus est, la variabilité associée à la notation des événements indésirables, la terminologie employée pour décrire ces événements indésirables et d'autres facteurs 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 zolmitriptan (n = 4 027) et qui ont signalé un événement par le nombre total de patients auxquels on a administré zolmitriptan. Tous les événements signalés sont inclus, sauf ceux qui sont déjà énumérés dans le tableau précédent, ceux qui sont trop généraux pour être informatifs et ceux qui ne sont pas raisonnablement associés à l'utilisation du médicament. De plus, les événements ont été classés par catégories de systèmes et appareils de l'organisme et sont énumérés en ordre décroissant de fréquence.

Troubles du sang et du système lymphatique : ecchymose, cyanose, thrombocytopénie, éosinophilie et leucopénie.

Troubles cardiaques : arythmies, hypertension, syncope, bradycardie, extrasystoles, hypotension posturale, allongement de l'intervalle QT, thrombophlébite, tachycardie, palpitations et hausse transitoire de la tension artérielle générale chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#)).

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : hyperacousie, otalgie et acouphène

Troubles oculaires : sécheresse oculaire, douleur oculaire, diplopie et larmoiement.

Troubles gastro-intestinaux : augmentation de l'appétit, œdème de la langue, œsophagite, gastro-entérite, anomalies de la fonction hépatique, soif, anorexie, constipation, gastrite, hématomèse, pancréatite, méléna et ulcère.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction allergique, frissons, œdème facial, fièvre, malaises, parosmie et photosensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : œdème, hyperglycémie et augmentation des phosphatases alcalines.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : mal de dos, crampes aux jambes, ténosynovite, arthrite, tétanie et secousses musculaires.

Troubles du système nerveux : agitation, anxiété, dépression, labilité émotionnelle, insomnie, akathisie, amnésie, apathie, ataxie, dystonie, euphorie, hallucinations, ischémie cérébrale, hyperkinésie, hypotonie, hypertonie, irritabilité, maux de tête et hyperesthésie.

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, cystite, polyurie, pollakiurie et miction impérieuse.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : avortement spontané et dysménorrhée.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchite, bronchospasme, épistaxis, hoquet, laryngite, bâillements, apnée et altération de la voix.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruptions cutanées, urticaire et œdème de Quincke.

### **8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants**

Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer avec précision les réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques chez les enfants.



## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 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.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Dérivés de l'ergot de seigle (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions](#))

[médicament-médicament](#))

- Inhibiteurs de la MAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

En raison du risque d'effets pharmacodynamiques additifs, des interactions médicament-médicament graves peuvent survenir lorsque zolmitriptan est utilisé en concomitance avec des médicaments contenant de l'ergot de seigle ou des médicaments de même type, ce qui augmente le risque de réactions angiospastiques persistantes. Il existe également un risque accru de spasmes coronariens associé à l'administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. L'utilisation de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT dans les 24 heures suivant la prise de médicaments contenant de l'ergot de seigle ou d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

L'administration concomitante de zolmitriptan avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique](#)). L'utilisation concomitante de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT avec l'un de ces médicaments est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Le zolmitriptan est métabolisé dans le foie principalement par le CYP1A2 et la monoamine-oxydase. Les médicaments qui inhibent ces enzymes peuvent augmenter considérablement l'exposition au zolmitriptan et à son métabolite actif, le N-desméthylzolmitriptan. Les patients qui prennent de la cimétidine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2 ne doivent pas dépasser une dose de 5 mg de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT par période de 24 heures. L'administration concomitante de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT et de tout inhibiteur de la MAO est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le propranolol, administré à une dose de 160 mg/jour pendant 1 semaine, a entraîné une

augmentation une fois et demie plus importante de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du zolmitriptan, tout en réduisant la C<sub>max</sub> et l'ASC du N-desméthylzolmitriptan de 30 % et 15 %, respectivement. Cependant, il n'y a eu aucun changement de l'effet pharmacologique sur la tension artérielle ou la fréquence du pouls.

Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques provenant de différentes études indique que les contraceptifs oraux augmentent la C<sub>max</sub> et l'ASC moyennes du zolmitriptan de 30 % et 50 %, respectivement, et retardent le T<sub>max</sub> de 30 minutes. Les effets du zolmitriptan sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'ont pas été étudiés.

Certains composants du millepertuis ont une action inhibitrice très puissante sur les enzymes CYP impliquées dans le métabolisme du zolmitriptan; il convient donc d'éviter l'utilisation du millepertuis avec Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT. L'extrait de thé vert est un inhibiteur léger du CYP1A2; il convient de limiter son utilisation avec Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT.

Le tabagisme et la consommation d'alcool peuvent augmenter le risque d'événements indésirables cardiaques graves (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

Le zolmitriptan n'induit pas ou n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 et il est peu probable qu'il influe sur la clairance des médicaments métabolisés par ces enzymes.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Le tabagisme ou le tabac peuvent augmenter le risque d'événements indésirables cardiaques graves (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

La consommation d'alcool peut augmenter le risque de certains événements indésirables touchant le système nerveux central, y compris les étourdissements, la somnolence et les troubles de la pensée. Il faut éviter ou limiter la consommation d'alcool pendant le traitement par Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT.

Des études sur les interactions menées avec la caféine n'ont révélé aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zolmitriptan ou de son métabolite actif.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom/classe du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments dérivés de l'ergot de seigle (p. ex., dihydroergotamine, ergotamine, méthysergide)	T, É	Effets pharmacodynamiques additifs potentiels, entraînant des réactions angiospastiques persistantes.	L'utilisation de zolmitriptan dans les 24 heures suivant la prise de médicaments contenant de l'ergot de seigle ou de médicaments de même type est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Autres agonistes des récepteurs 5-HT <sub>1</sub> (p. ex., sumatriptan, rizatriptan, almotriptan, élétriptan, naratriptan, frovatriptan)	T	Effet additif potentiel, augmentant le risque de spasmes coronariens. Risque potentiel de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique</a> ).	L'utilisation de zolmitriptan dans les 24 heures suivant la prise d'autres agonistes des récepteurs 5-HT <sub>1</sub> est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Inhibiteurs de la MAO-A (p. ex., clorgyline, moclobémide)	EC	Augmentation de l'exposition (augmentation de 26 % de l'ASC et de la C <sub>max</sub> pour le zolmitriptan, et augmentation trois fois supérieure de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du métabolite actif Ndesméthylzolmitriptan). Risque potentiel de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –</a>	Zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients qui prennent tout inhibiteur de la MAO (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).

		<a href="#">Neurologique</a> ).	
Inhibiteurs de la MAO-B (p. ex., sélégiline, rasagiline)	EC	Aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan ou du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan.	La spécificité des inhibiteurs de la MAO-B, comme la sélégiline, diminue avec l'augmentation de la dose et varie d'un patient à l'autre. Zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients qui prennent tout inhibiteur de la MAO (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Cimétidine et autres inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex., fluvoxamine, ciprofloxacine)	EC	Augmentation deux fois supérieure de l'exposition au zolmitriptan et à son métabolite actif N-desméthylzolmitriptan.	Les patients qui prennent de la cimétidine ou des inhibiteurs spécifiques du CYP1A2 ne doivent pas dépasser une dose de 5 mg de zolmitriptan par période de 24 heures.
Contraceptifs oraux	EC	Exposition accrue au zolmitriptan (C <sub>max</sub> 30 % supérieure, ASC 50 % supérieure) et T <sub>max</sub> retardé. Les effets du zolmitriptan sur les contraceptifs oraux n'ont pas été déterminés.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Propranolol	EC	Augmentation une fois et demie plus grande de l'exposition au zolmitriptan.	Aucun effet interactif sur la tension artérielle ou la fréquence du pouls n'a été observé après l'administration de propranolol avec du zolmitriptan. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex., citalopram, sertraline, paroxétine)	EC, T	Des cas de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique mettant la vie en danger ont été signalés lors de l'utilisation	Zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients qui prennent des ISRS ou des IRSN (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> )

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) (p. ex., duloxétine, venlafaxine)		concomitante d'ISRS ou d'IRSN et de triptans (voir <a href="#">Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique</a> ).	
--	--	--	--

Légende: É = étude de cas; EC = essai clinique; T=théorique

Aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique n'a été observée lorsque zolmitriptan a été administré en concomitance avec l'acétaminophène, le métoprolol, la rifampicine ou la xylométoprolol.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 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*). L'utilisation concomitante de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT et de millepertuis doit être évitée.

**Thé vert :** Les extraits de thé vert sont des inhibiteurs légers des enzymes CYP1A2. L'ingestion d'extrait de thé vert ou de ses catéchines ne devrait pas avoir d'influence cliniquement significative sur l'exposition au zolmitriptan. Cependant, il est conseillé aux patients à qui l'on a prescrit Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitripta de faire preuve de prudence concernant la consommation de quantités excessives d'extrait de thé vert ou de boissons contenant du thé vert.

### 9.7 Interactions médicaments-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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.

### 10.2 Pharmacodynamique

Dans les études cliniques, on a observé une hausse de la proportion de patients présentant des effets indésirables avec l'augmentation de la dose.

Les données pharmacodynamiques restantes ont été obtenues à partir d'études non cliniques

***in vitro*** : Les études sur la spécificité des récepteurs à partir de dosages de radioligands et de tests sur des tissus intacts isolés ont révélé que le zolmitriptan est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1D</sub> (pKi = 9,2) et 5-HT<sub>1B</sub> (pKi = 8,2) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (pKi = 7,0). Le zolmitriptan montre une affinité peu importante pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>; adrénergiques alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> ou bêta<sub>1</sub>; 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 [10.3 Pharmacocinétique](#)). 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Zolmitriptan chez des volontaires sains. \*\*

Formulation	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	CL* (L/hour)	Vd (L/kg)
Comprimé de zolmitriptan 2.5 mg	3	2	2.58	17	183	7
Comprimé de zolmitriptan à dissolution orale *** 2.5mg	3	3.3	2.58	17	183	7
Zolmitriptan pour vaporization nasale 2.5 mg	3.3	4	2.8	20.5	122	9.7
5mg	6.61	4	3	38.5	130	8.4

\*Clairance systémique.

\*\* Les paramètres peuvent varier légèrement chez les patients migraineux.

\*\*\* Les données pharmacocinétiques à partir desquelles comprimé de zolmitriptan à dissolution orale a été initialement approuvé ne sont pas disponibles. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux observés après l'administration de zolmitriptan (comprimés), à l'exception du T<sub>max</sub>, qui est atteint un peu plus tard.

#### **Comprimés de zolmitriptan et comprimés de zolmitriptan à dissolution orale**

**Absorption :** 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 pour le comprimé et en 3 heures pour le comprimé fondant. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %. Les aliments n'ont aucun effet important sur la biodisponibilité du zolmitriptan.

Durant une migraine modérée ou grave, les moyennes de l'ASC0-4 et de la Cmax du zolmitriptan ont diminué de 40 % et de 25 % respectivement et le Tmax moyen a été retardé d'une demi-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.

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

**Distribution :** Le volume apparent moyen de distribution est de 7,0 L/kg. La fixation du zolmitriptan aux protéines plasmatiques pour la plage de concentrations de 10 à 1 000 ng/L est de 25 %.

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

**Métabolisme :** 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). Les enzymes responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore entièrement définies.

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 fort importante. La demi-vie du N-desméthylzolmitriptan est de 3 heures et le Tmax est d'environ 2 à 3 heures.

**Élimination :** Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par la biotransformation hépatique, suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan est d'environ 2,5 à 3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne du zolmitriptan est de 31,5 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 de zolmitriptan inchangé. 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.

### **Vaporisateur nasal de zolmitriptan**

**Absorption** : Le zolmitriptan pour vaporisation nasale est rapidement absorbé par le rhinopharynx comme l'a montré une étude par tomographie par émission de positons (TEP) au moyen de <sup>11</sup>C-zolmitriptan. Le zolmitriptan a été décelé dans le plasma après 5 minutes et la concentration plasmatique de pointe a généralement été atteinte en 3 heures. (La C<sub>max</sub> est atteinte dans une proportion de 40 % environ de 10 à 15 minutes après l'administration.) Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale était comparable après une seule administration par voie nasale (1 jour) ou plusieurs (4 jours). Les concentrations plasmatiques de zolmitriptan se maintiennent pendant 4 à 6 heures après l'administration. Le zolmitriptan affiche une cinétique linéaire après l'administration de multiples doses de 2,5 mg, de 5 mg ou de 10 mg. Une hausse des concentrations plasmatiques de zolmitriptan et du N-desméthylzolmitriptan a été observée à l'issue de multiples administrations, mais elle était prévisible compte tenu des résultats de l'administration de doses uniques et de l'intervalle posologique utilisé dans cette étude. La biodisponibilité absolue moyenne de zolmitriptan pour vaporisation nasale était de 41 % environ et semblable à celle du comprimé. La biodisponibilité relative moyenne de la préparation pour vaporisation nasale équivaut à 102 % de celle du comprimé.

Le zolmitriptan et son métabolite actif affichent une proportionnalité par rapport à la dose après la prise de doses uniques ou répétées. Ainsi, des augmentations proportionnelles à la dose de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du zolmitriptan et du N-desméthylzolmitriptan ont été observées avec les doses de 2,5 mg et de 5 mg pour vaporisation nasale. Les paramètres pharmacocinétiques d'élimination du zolmitriptan et du N-desméthylzolmitriptan sont semblables sur tout l'éventail des doses pour vaporisation nasale. Le N-desméthylzolmitriptan est décelé dans le plasma après 15 minutes et la concentration plasmatique de pointe est généralement atteinte 3 heures après l'administration.

Les aliments n'ont aucun effet important sur la biodisponibilité du zolmitriptan.

**Distribution** : La fixation du zolmitriptan aux protéines plasmatiques est de 25 % pour la plage de concentrations de 10 à 1 000 ng/mL. Le volume de distribution apparent moyen ( $\pm$  ET) de la préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale est de  $8,3 \pm 3,6$  L/kg.

**Métabolisme** : 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).

**Élimination** : Après une administration en vaporisation nasale, la demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan et de son métabolite actif, le N-desméthylzolmitriptan, est de 3 heures environ, ce qui est comparable aux valeurs observées après l'administration de comprimés. Les valeurs de demi-vie étaient semblables pour le zolmitriptan et le N-desméthylzolmitriptan après une seule administration par voie nasale (1 jour) ou plusieurs (4 jours).

La clairance plasmatique totale moyenne est de 25,9 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.

Les concentrations plasmatiques et les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan et de ses trois métabolites majeurs sont similaires pour la préparation pour vaporisation nasale et le comprimé traditionnel.

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants (<12ans)** : La pharmacocinétique du zolmitriptan n'a pas été établie chez les enfants de moins de 12 ans.
- **Adolescents (12 à 17 ans)** : Dans une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique de 5 mg de zolmitriptan, on a constaté 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. L'activité du métabolite est 2 à 6 fois plus puissante sur les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> (voir [10.2 Pharmacodynamique](#)).
- **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.

- **Grosse et allaitement** : Le zolmitriptan n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou qui allaitent. L'exposition résultante au fœtus, au nouveau-né ou au nourrisson n'a pas été déterminée (voir [7.1 Populations particulières](#)).
- **Origine ethnique**: 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale** : Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (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 (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 (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.
- **Obésité** : La pharmacocinétique du zolmitriptan chez les patients obèses n'a pas été établie.
- **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. Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

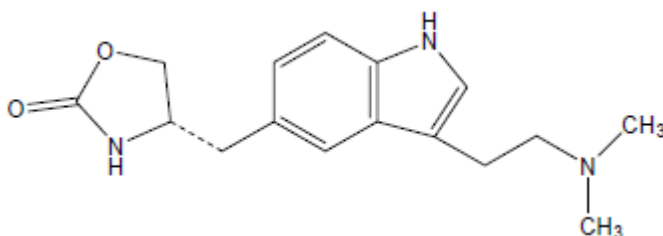
#### Substance pharmaceutique

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 de structure :



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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Indication : Traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura chez les adultes

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 menstruations, le sexe, l'âge ou le poids du patient, les nausées ressenties avant le traitement et l'utilisation concomitante d'antimigraineux prophylactiques d'usage courant.

#### Comprimé de zolmitriptan

**Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement aigu des crises de migraine, avec ou sans aura, chez les adultes utilisant zolmitriptan (comprimés de zolmitriptan)**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
136-006	étude de détermination de la dose menée dans un seul centre, à double insu et contrôlée par placebo	dose unique : 1 mg, 5 mg ou placebo; par voie orale; dans les 6 heures suivant l'apparition de la céphalée; deuxième dose facultative : 15 mg, 20 mg ou 10 mg; par voie orale; 2 heures après la première dose	Patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura placebo : n = 20 1 mg : n = 22 5 mg : n = 21	Moyenne S.O.* (20 à 54 ans)	Hommes (20%)

136-008	étude multicentrique de détermination de la dose, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	dose unique : 5 à 20 mg; par voie orale; dans les 6 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée	Patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura placebo : n = 99 5 mg : n = 213	Moyenne S.O.* (18 à 66 ans)	Hommes (16%)
136-017	étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	1 ou 2,5 ou 5 ou 10 mg par voie orale dans les 12 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée; deuxième dose facultative : la prise de la même dose que la dose initiale était possible dans les 4 à 24 heures suivant la dose initiale	Patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura placebo : n = 140 1 mg : n = 141 2,5 mg : n = 298 5 mg : n = 280	Moyenne S.O.* (12 à 65 ans)	Hommes (12%)
136-018	étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo	dose unique : placebo ou 5 mg de zolmitriptan; par voie orale; dans les 6 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée	placebo: n=56 5 mg : n=498	Moyenne S.O.* (18 à 65 ans)	placebo Hommes : (14 %) zolmitriptan Hommes : (17 %)

		deuxième dose facultative : 2 heures après la première dose			
136-042	étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	2,5 mg; par voie orale; dans les 12 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée	placebo: n=108 zolmitriptan: n=219	Moyenne S.O.* (12 à 65 ans)	Hommes (15%)

\*L'âge moyen n'est pas disponible.

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.

**Tableau 8 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 dose	Placebo	Dose de zolmitriptan (comprimés) (mg)		
			1	2.5	5
		%	%	%	%
136-006	2	15 (N=20)	27 (N=22)	-	62 <sup>†</sup> (N=21)
136-008	2	21 (N=99)	-	-	61 (N=213)
136-017	2	32 (N=140)	50 <sup>†</sup> (N=141)	63 <sup>†**</sup> (N=298)	65 <sup>†**</sup> (N=280)
136-018	2	44 (N=56)	-	-	59 (N=498)
136-042	2	36 (N=101)	-	62 <sup>†</sup> (N=200)	-

\*  $p \leq 0,05$  comparativement au placebo.

\*\*  $p \leq 0,01$  comparativement à la dose de 1 mg.

†  $p \leq 0,01$  comparativement 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 tableau 8 présente les résultats relatifs à l'efficacité de zolmitriptan (comprimés de zolmitriptan) dans cinq essais contrôlés par placebo, dont quatre étaient multicentriques. Le pourcentage de patients qui ont connu un soulagement de la douleur (degré 1/0) 2 heures après le traitement (soit le principal paramètre d'évaluation) était considérablement supérieur chez les patients auxquels on avait administré 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 ayant obtenu une réponse de la céphalée après 2 heures dans les groupes ayant pris les 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, soit le principal paramètre d'évaluation, ou à tout autre moment où l'on a mesuré l'effet.

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

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

Deux 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 sous la forme 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 plus faible dans les groupes traités par zolmitriptan que dans les groupes ayant reçu un placebo. Quant à la dose de 1 mg, la probabilité de prendre une deuxième dose était semblable à celle du groupe placebo et supérieure à celle des groupes ayant reçu les doses de 2,5 mg ou de 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 de zolmitriptan à dissolution oral**

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement aigu des crises de migraine, avec ou sans aura, chez les adultes utilisant un comprimé de zolmitriptan à dissolution oral**

<b>N° d'étude</b>	<b>Conception de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge moyen (Tranche)</b>	<b>Sexe</b>
311C90	Essai international,	jusqu'à deux comprimés fondants de 2,5	placebo: n=240	41 ans	Hommes (13%)

	à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	mg de zolmitriptan par voie orale, à un intervalle d'au moins 2 heures; placebo par voie orale	zolmitriptan: n=231	(18 à 62 ans)	
311CUS0014	essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à groupes parallèles	dose orale unique : 2,5 mg.  deuxième dose facultative : 2,5 mg; par voie orale; 2 à 24 heures après la première dose	Zolmitriptan n=281  Placebo: n=284	41 ans (18-65 ans)	Hommes (15%)

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés de zolmitriptan à dissolution oral à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez des patients adultes ont été évaluées dans le cadre d'un essai international, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. 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 été répartis aléatoirement pour recevoir 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 à double insu. Si le soulagement obtenu 2 heures après la prise de la première dose n'était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de secours. 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 dose.

**Tableau 10 Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse de la céphalée\* 2 heures après la dose par groupe de traitement (Population en IDT)**

Groupe Zolmitriptan ODT		Groupe Placebo		Comparaison statistique of Zolmitriptan ODT versus Placebo
N	Réponse de la céphalée N (%) <sup>a</sup>	N	Réponse de la céphalée N (%) <sup>a</sup>	p-value
220	138 (63)	236	53 (22)	<0.0001

a Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients dans la population en IDT pour qui des données étaient disponibles 2 heures après une seule crise.

IDT Population en intention de traiter : le sous-groupe de patients répartis aléatoirement 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.

Une proportion statistiquement plus importante de patients traités par des comprimés de zolmitriptan à dissolution oral a obtenu une réponse de la céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise initiale du médicament (principal paramètre d'évaluation, voir le tableau 10) comparativement aux patients traités par le placebo. De même, la réponse de la céphalée mesurée 30 minutes, 1 heure et 4 heures après la prise de la dose a été statistiquement plus importante dans le groupe de zolmitriptan à dissolution oral que dans le groupe placebo.

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 des comprimés de zolmitriptan à dissolution oral comparativement à 7 % des patients qui avaient pris le placebo ( $p < 0,001$ ). De plus, le nombre de patients qui étaient toujours sans douleur 24 heures après le traitement avec une seule dose du médicament à l'étude était plus grand dans le groupe de zolmitriptan à dissolution oral (23 %) que dans le groupe placebo (7 %).

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



**Tableau 11 Soulagement complet de la douleur\* 2 heures après la dose par groupe de traitement (population en IDT)**

Crise de Migraine	Groupe de comprimé de Zolmitriptan ODT		Groupe Placebo		Comparaison statistique entre Zolmitriptan ODT et le placebo
	N	Soulagement complet de la douleur N (%) <sup>a</sup>	N	Soulagement complet de la douleur 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>

a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de crises (n) dans la population en IDT pour laquelle des données étaient disponibles 2 heures après la prise de la dose.

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

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

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

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

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés de Zolmitriptan à dissolution oral à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez des patients adultes ont également été évaluées dans le cadre d'un deuxième essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles. Au total, 565 patients (85 % de femmes; 85 % de race blanche; âge moyen de 41 ans [18 à 65 ans]) ont été répartis aléatoirement pour recevoir le zolmitriptan (n = 281) ou le placebo (n = 284) et ont pris au moins 1 dose du médicament à l'étude. On a demandé à chaque patient de traiter deux migraines séparées d'intensité légère, modérée ou grave avec le médicament à double insu. Pour chacune des migraines, si le soulagement obtenu 2 heures après la prise de la première dose n'était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de secours. Le paramètre d'évaluation principal était le taux général de soulagement complet de la douleur pour les deux crises de migraine 2 heures après la prise de la dose. Le soulagement complet de la douleur était défini comme une atténuation de la douleur migraineuse, passant de légère, modérée ou intense à nulle à l'évaluation (2 heures après la prise de la dose). Une proportion statistiquement significative de patients traités par Zolmitriptan à dissolution oral a connu un soulagement complet de la

céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise du médicament (voir le tableau 11) comparativement aux patients traités par le placebo.

Le taux de patients ayant pris une autre dose de médicament était supérieur dans le groupe placebo pour les deux crises, comparativement au groupe de traitement sous Zolmitriptan à dissolution oral, 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 un comprimé de zolmitriptan à dissolution oral étaient plus susceptibles d'obtenir un soulagement de leurs symptômes de nausées, de photophobie et de phonophobie 2 h après la prise de la dose, soit le paramètre d'évaluation principal, que les patients qui prenaient le placebo.

### Zolmitriptan pour vaporisation nasale

**Tableau 12** Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement aigu des crises de migraine, avec ou sans aura, chez les adultes utilisant zolmitriptan pour vaporisation nasale (vaporisateur nasal de zolmitriptan)

Étude #	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
311CIL/0077	étude multicentrique de détermination de la dose, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, à double placebo et à groupes parallèles	vaporisateur nasal de zolmitriptan : doses de 5,0, de 2,5, de 1,0 ou de 0,5 mg  comprimé oral de zolmitriptan : 2,5 mg  traitement de trois crises de migraine	Vaporisation nasale de zolmitriptan: 5.0mg (n=235)  2.5mg (n=224)  1.0mg (n=236)  0.5mg (n=221)  comprimé oral de zolmitriptan: 2.5mg (n=230)  placebo: (n=226)	40.6 ans (18-65)	hommes (17%)

		modérées ou graves			
--	--	--------------------	--	--	--

Dans une étude de détermination de la dose portant sur des doses allant jusqu'à 5 mg, l'efficacité de zolmitriptan pour vaporisation nasale dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura a été démontrée dans un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez des patients externes présentant de multiples crises.

On a demandé aux patients de traiter une céphalée d'intensité modérée à 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 15, 30 et 45 minutes ainsi que 1 heure, 2 heures et 4 heures après la prise du médicament. Les taux de soulagement complet de la douleur ont également été évalués. Une dose de médicament de secours était permise de 4 à 24 heures après le traitement initial pour traiter des céphalées tenaces ou récidivantes.

Parmi les 1 372 patients traités durant l'étude, 83 % étaient de sexe féminin et 99 % étaient de race blanche; leur âge moyen était de 40,6 ans (tranche d'âge de 18 à 65 ans).

**Tableau 13 Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse de la céphalée 2 heures après la dose.**

Nombre d'heures après la dose	Placebo	Comprimé oral de zolmitriptan	Vaporisateur nasal de zolmitriptan			
		2.5	0.5	1.0	2.5	5.0
	%	%	%	%	%	%
2	30.6 (N=389)	61.3 (N=400)	41.5* (N=398)	54.8* (N=427)	58.6* (N=408)	70.3*# (N=427)

\* p < 0,001 vs placebo.

# p < 0,05 vs zolmitriptan par voie orale.

Il y avait une différence statistiquement significative dans les taux de réponse de la céphalée deux heures après la prise de la dose entre zolmitriptan pour vaporisation nasale à toutes les doses et le placebo. La proportion de patients ayant obtenu une réponse de la céphalée après 2 heures était plus élevée dans les groupes ayant reçu les doses plus fortes (voir le tableau 13).

Après 15 minutes, la douleur avait disparu dans une proportion significativement plus élevée de crises traitées par une vaporisation nasale de 5,0 et de 2,5 mg de zolmitriptan qu'avec le placebo. De plus, après 15 minutes, la proportion de patients qui n'avaient plus de douleur était significativement plus élevée avec la vaporisation nasale de 5 mg qu'avec le comprimé oral de 2,5 mg.

#### **14.2 Études de biodisponibilité comparatives**

Il a été déterminé que Zolmitriptan ODT étaient bioéquivalents aux comprimés traditionnels quant à l'ASC et à la  $C_{max}$  du zolmitriptan et de son métabolite actif (N-desméthylzolmitriptan). L'intervalle avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales avec Zolmitriptan ODT est semblable à celui observé avec les comprimés traditionnels pour le métabolite actif (N-desméthylzolmitriptan), mais peut être plus long pour le zolmitriptan. Dans une étude de pharmacologie clinique visant à comparer les deux préparations, en ce qui concerne le métabolite actif N-desméthylzolmitriptan, le Tmax allait de 0,75 à 5 heures (médiane de 3,0 heures) pour les comprimés traditionnels et de 1 à 6 heures (médiane de 3,0 heures) pour les comprimés fondants; quant au zolmitriptan, le Tmax allait de 0,5 à 3 heures (médiane de 1,5 heure) pour les comprimés traditionnels et de 0,6 à 5 heures (médiane de 3,0 heures) pour les comprimés fondants. Toutefois, les concentrations plasmatiques de zolmitriptan étaient semblables pour les deux préparations, jusqu'à 45 minutes après la dose.

##### Comprimé de zolmitriptan

Une étude comparative, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de biodisponibilité des comprimés Sandoz Zolmitriptan à 2,5 mg (Sandoz Canada Inc.) et des comprimés ZOMIG® à 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez 32 patients adultes, hommes et femmes en bonne santé à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 31 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	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)	98,2	91,6 à 105,3
ASC <sub>RefTmax</sub> (pg h/mL)	3084,3 4540,0 (91,3)	3078,3 4231,0 (76,2)	100,2	90,3 à 111,2
C <sub>max</sub> (pg/mL)	4493,9 5014,4 (42,6)	4680,0 4901,9 (29,6)	96,0	86,1 à 107,0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,17 (0,50 à 6,00)	1,17 (0,50 à 4,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	5,32 (33,4)	4,82 (29,3)		

<sup>1</sup> Comprimés de Sandoz Zolmitriptan (zolmitriptan) de 2,5 mg (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.).

<sup>2</sup> Comprimés de Zomig<sup>MD</sup> de 2,5 mg (fabriqué par AstraZeneca Canada Inc.) ont été acheté au Canada).

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue).

<sup>4</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## Comprimés de zolmitriptan à dissolution orale

Une étude comparative, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de biodisponibilité des comprimés Sandoz Zolmitriptan ODT à 2,5 mg (Sandoz Canada Inc.) et des comprimés ZOMIG RAPIMELT® à 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez 32 patients adultes, hommes et femmes en bonne santé à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 29 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

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

<sup>1</sup> Comprimé à dissolution orale Sandoz Zolmitriptan ODT (zolmitriptan) de 2,5 mg (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.)

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

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue).

<sup>4</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### 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>.

Dans des études de toxicité dans lesquelles la préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale a été administrée à des rats (6 fois par jour pendant des périodes allant jusqu'à 6 mois) et à des singes (8 fois par jour pendant 1 mois) par voie nasale, la préparation a été généralement bien tolérée. Chez les singes, il n'y avait aucune indication de toxicité générale ou d'irritation locale des fosses nasales. Chez les rats, une rhinite et une rhinopharyngite réversibles de gravité minime à légère ont été observées après 1 mois à 72 mg/kg/jour, la dose sans effet observable étant de 18 mg/kg/jour. Cette dose correspond à environ quatre fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain, lorsqu'on l'exprime en exposition par unité de surface d'épithélium nasal. Il n'y avait pas d'observations similaires après 6 mois d'administration de 72 mg/kg/jour par voie intranasale. La préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale s'est révélée pratiquement non irritante dans l'œil de lapin.

**Génotoxicité :** 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.

**Cancérogénicité :** On a réalisé des études sur le pouvoir cancérogène du médicament par gavage orale 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.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Les études de reproduction chez les rats mâles et femelles, à des doses limitées par la toxicité, n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ou la reproduction. L'évaluation d'études expérimentales menées sur des animaux n'indique pas d'effets tératogènes directs. Cependant, certains résultats provenant d'études sur l'embryotoxicité laissent croire à une diminution de la viabilité des embryons.

On a réalisé des études de reproduction en administrant des doses limitées par la toxicité maternelle à des rates et à des lapines durant la période d'organogenèse. Chez les rates ayant reçu une dose orale par gavage de 1 200 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition totale de 3 000 à 5 000 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 1 100 fois plus élevée, on n'a remarqué aucun effet sur le fœtus. La dose maximale administrée aux lapines était de 30 mg/kg/jour et représentait une exposition de 30 à 40 fois supérieure à celle qui est observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg.

Au cours des études tératologiques, l'exposition au zolmitriptan et aux métabolites ne différait pas de façon significative 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 de la dose. Après une administration prolongée à des chiens, on a remarqué un léger changement de l'exposition au métabolite N-oxyde qui augmentait par rapport au zolmitriptan.

**Toxicité juvénile** : Aucune étude de toxicité juvénile spécifique n'a été réalisée pour zolmitriptan.

**Toxicologie particulière** : 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 penser que le zolmitriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. En raison de l'accumulation possible dans les tissus riches en mélanine au fil du 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.

## 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZOMIG (Comprimé 2,5 mg), ZOMIG RAPIMELT (Comprimé à dissolution orale 2,5 mg) et ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE (Vaporisateur 2,5 mg et 5mg) Numéro de contrôle : 273863, Monographie de produit Xediton Pharmaceuticals Inc. (April 25, 2024).

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### Pr Sandoz Zolmitriptan

Comprimé de zolmitriptan

### Pr Sandoz Zolmitriptan ODT

Comprimé de zolmitriptan à dissolution oral

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Risque de crise cardiaque:** Des événements cardiaques graves, y compris des crises cardiaques, ont été signalés dans les heures suivant le début du traitement par Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT. N'utilisez PAS ce médicament si vous souffrez d'une forme quelconque de coronaropathie.
- **Problèmes de rythme cardiaque:** Des cas de troubles du rythme cardiaque mettant la vie en danger ont été signalés dans les heures suivant le début du traitement par Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT. Ce trouble peut être mortel.
- **Douleur à la poitrine:** La prise de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT peut causer des douleurs à la poitrine, même chez les patients sans antécédents de coronaropathie.
- **Risque d'accident vasculaire cérébral (AVC):** Des hémorragies cérébrales et des AVC ont été signalés chez des patients prenant des médicaments comme Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT. Ces affections peuvent être mortelles.

Si vous pensez présenter l'un des symptômes ci-dessus, communiquez avec votre professionnel de la santé ou obtenez de l'aide médicale immédiatement

#### Pourquoi Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT sont-ils utilisés?

Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT est utilisé chez les adultes pour soulager la migraine et

les autres symptômes associés à une crise de migraine.

**Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT ne doit pas être utilisés pour prévenir ou réduire le nombre de crises que vous avez. N'utilisez Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT que pour traiter une crise de migraine réelle.**

#### **Comment Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT agissent-ils?**

On croit que les migraines sont causées par une dilatation des vaisseaux sanguins dans la tête. Sandoz Zolmitriptan ou Sandoz Zolmitriptan ODT provoquent un resserrement de ces vaisseaux et soulagent la douleur et les autres symptômes de migraine.

#### **Quels sont les ingrédients dans Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT :**

##### Sandoz Zolmitriptan

Ingrédients médicinaux: zolmitriptan

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

##### Sandoz Zolmitriptan ODT

Ingrédients médicinaux: zolmitriptan

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

#### **Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :**

Sandoz Zolmitriptan : comprimés de 2,5 mg, dans des plaquettes alvéolées qui contiennent 3 ou 6 comprimés

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

#### **Ne prenez pas Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT si:**

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT (voir « Quels sont les ingrédients dans Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT »);
- vous avez des antécédents, des signes ou des symptômes d'un problème ou d'une maladie cardiaque;
- vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;

- vous ressentez des douleurs à la poitrine, soit à l'effort physique, soit au repos;
- vous faites de l'hypertension grave ou non maîtrisée;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les dernières 24 heures) un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle, ou un autre triptan pour traiter les migraines; • vous prenez ou avez pris récemment (au cours des 2 dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);
- vous avez un autre type de mal de tête, qui est différent d'une crise de migraine (si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre professionnel de la santé). Ces autres types de mal de tête comprennent les suivants :
  - Migraines hémiplégiques : il s'agit de migraines où vous ressentez une faiblesse d'un côté du corps.
  - Migraines basilaires : il s'agit de migraines qui commencent dans la partie inférieure du cerveau
  - Migraines ophtalmoplégiques : il s'agit de migraines où vous ressentez de la douleur autour des yeux

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Zolmitriptan ou Sandoz Zolmitriptan ODT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des problèmes de foie;
- vous présentez un risque de développer une maladie cardiaque; les facteurs de risque comprennent les suivants :
  - tension artérielle élevée
  - taux élevé de cholestérol
  - obésité
  - diabète
  - antécédents familiaux de maladie cardiaque
  - tabagisme
  - être une femme ménopausée
  - être un homme de plus de 40 ans
- vous avez une affection appelée syndrome de Wolff-Parkinson-White;
- vous avez d'autres allergies ou sensibilités;
- vous avez des antécédents d'épilepsie ou de lésions cérébrales structurelles;
- vous avez des antécédents de consommation de drogues;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir;

- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- vous présentez des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose comme un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose, car les comprimés de **Sandoz Zolmitriptan** contiennent du lactose (pour Sandoz Zolmitriptan seulement);
- vous êtes atteint de phénylcétonurie, car les comprimés à dissolution oral de **Sandoz Zolmitriptan ODT** contiennent 2,5 mg d'aspartame.

#### **Autres mises en garde à connaître**

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** La prise de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT peut entraîner une sédation. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament vous affecte.

**Surconsommation de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT:** Comme pour d'autres traitements antimigraineux, l'utilisation d'une trop grande quantité de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT peut causer des maux de tête quotidiens ou aggraver vos maux de tête migraineux. Consultez votre professionnel de la santé si vous pensez que c'est votre cas. Vous pourriez devoir cesser d'utiliser de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT pour résoudre le problème.

**Risque de problèmes oculaires :** L'utilisation à long terme de Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT peut causer des problèmes oculaires. Si vous présentez des problèmes oculaires, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Ne prenez PAS Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT si vous prenez ou avez pris :

- dans les dernières 24 heures, tout médicament contenant de l'ergotamine (comme la dihydroergotamine ou le méthysergide);
- dans les dernières 24 heures, d'autres médicaments de même type que Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT (comme le sumatriptan, le naratriptan, l'almotriptan, le rizatriptan ou l'élétriptan);
- au cours des 2 dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide);

- tout inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, la sertraline, la fluvoxamine, la paroxétine, ou tout inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), comme le chlorhydrate de venlafaxine. Ces médicaments sont souvent utilisés dans le traitement de la dépression

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT:**

- médicaments utilisés pour traiter les maux d'estomac ou les ulcères d'estomac (comme la cimétidine);
- antibiotiques de la famille des quinolones (comme la ciprofloxacine);
- contraceptifs oraux;
- propranolol, un bêta-bloquant utilisé pour traiter les problèmes de rythme cardiaque;
- tabagisme ou tabac;
- alcool;
- quantités excessives de thé vert ou d'extrait de thé vert;
- remèdes à base de plantes médicinales contenant du millepertuis.

**Comment prendre Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT :**

- Prenez Sandoz Zolmitriptan / Sandoz Zolmitriptan ODT exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

Comprimé de Sandoz Zolmitriptan

- La dose initiale habituelle est de 2,5 mg, à prendre au premier signe d'une crise de migraine.
- Avalez le comprimé avec de l'eau.
- Si votre professionnel de la santé vous a recommandé une dose plus faible, vous pouvez séparer le comprimé en deux.

Comprimé de Sandoz Zolmitriptan ODT

- La dose initiale habituelle est de 2,5 mg, à prendre au premier signe d'une crise de migraine.
- Placez le comprimé sur la langue, laissez-le se dissoudre, puis avalez-le.
- 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).
- **Ne séparez PAS le comprimé fondant en deux.**

Si votre mal de tête réapparaît et qu'au moins 2 heures se sont écoulées depuis que vous avez pris votre première dose, vous pouvez prendre une deuxième dose. La dose maximale est de 10 mg par période de 24 heures. Si votre première dose n'a pas soulagé votre migraine, ne prenez pas une deuxième dose sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Zolmitriptan et à Sandoz Zolmitriptan ODT?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Zolmitriptan et Sandoz Zolmitriptan ODT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- nausées
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse
- douleurs musculaires
- difficulté à avaler
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- douleur à l'estomac
- augmentation de la production d'urine ou de la fréquence des mictions

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est graves</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANTS</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est graves	Dans tous les cas	
Battements cardiaques irréguliers		√	
Sensations de douleur, de pression ou de serrement à la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire, les bras ou les jambes			√
Sensations de picotement, de chaleur, de lourdeur ou de pression			√
<b>PEU COURANTS</b>			
Fréquence cardiaques rapides		√	
Hausse passagère de la tension artérielle		√	
<b>RARES</b>			
<b>Réaction allergique :</b> essoufflement, respiration sifflante soudaine, serrement dans la poitrine, enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou du cou, éruption cutanée avec boursouffures, ou urticaire			√
<b>TRÈS RARES</b>			
Douleur abdominale soudaine ou intense, ou diarrhée sanglante			√
<b>Symptômes d'une crise cardiaque :</b> douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est graves	Dans tous les cas	
<b>Toxicité sérotoninergique</b> : une réaction pouvant causer les symptômes suivants : sentiment d'agitation ou d'impatience, bouffées vasomotrices, secousses musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, température corporelle élevée (> 38 °C) ou rigidité musculaire.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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.*

#### Entreposage

Sandoz Zolmitriptan: Conservez votre médicament entre 15 et 30 °C, loin de la chaleur directe.

Sandoz Zolmitriptan ODT : Conservez votre médicament entre 15 et 30 °C, loin de la chaleur directe.

Ne prenez aucun médicament dont la date limite d'utilisation, indiquée sur l'emballage ou sur la plaquette alvéolée, est dépassée. S'il vous reste des médicaments dont vous n'avez pas besoin ou qui sont périmés, remettez ces comprimés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants

**Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Zolmitriptan ou 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://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), 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)

Dernière révision : 22 septembre 2024