

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

^{Pr}**ZOLMITRIPTAN-ODT**

Comprimé de désintégration orale

Comprimés orodispersibles, 2,5 mg, voie orale

Norme du fabricant

Agoniste des récepteurs 5-HT₁ Antimigraineux

Commanditaire :

Jubilant Generics Limited
1A - Secteur 16A, Zone institutionnelle,
Noida, Uttar Pradesh, Inde, 201301

Date d'approbation initiale:

20 janvier 2014

Importateur/Distributeur :

Mint Pharmaceuticals,
6575, promenade Davand
Mississauga (Ontario) L5T 2M3,
Canada

Date de révision

30 janvier 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 301113

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	01/2026
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	01/2026

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Administration	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
Généralités	8
Cardiovasculaire	8
Risque de dépendance, de tolérance et/ou d'abus.....	11
Conduite de véhicules et utilisation de machines	11
Hépatique/biliaire/pancréatique	12
Immunitaire.....	12
Neurologique.....	12
Ophtalmologique.....	13
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13

7.1.2	Allaitement	13
7.1.3	Enfants.....	13
7.1.4	Personnes âgées	14
8	EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	18
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	19
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	20
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3	Interactions médicament-comportement	22
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES		30
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	30
14	ESSAIS CLINIQUES.....	30
14.1	Essais cliniques par indication.....	30
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	33
15	MICROBIOLOGIE.....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI	36
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		37

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZOLMITRIPTAN-ODT (Comprimés orodispersibles de zolmitriptan) est indiqué pour :

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

ZOLMITRIPTAN-ODT n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine ni pour la prise en charge de la migraine hémiplégique, 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

Enfants (< 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 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

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

2 CONTRE-INDICATIONS

ZOLMITRIPTAN-ODT (zolmitriptan) est contre-indiqué :

- 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 atteints d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex., d'athérosclérose ou de cardiopathie congénitale) ne doivent pas recevoir ZOLMITRIPTAN-ODT. Les syndromes ischémiques cardiaques comprennent, sans toutefois s'y limiter, 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, sans toutefois s'y limiter, tous les types d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les maladies vasculaires périphériques comprennent, sans toutefois s'y limiter, la colite ischémique et le syndrome de Raynaud (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#));
- chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave, étant donné que ZOLMITRIPTAN-ODT 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-HT₁ 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 l'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 médicamenteux, ou à un composant du contenant. Voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) pour connaître la liste complète des ingrédients.

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. ZOLMITRIPTAN-ODT est contre-indiqué chez les patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). ZOLMITRIPTAN-ODT ne doit pas être administré 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-ODT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire](#)).
- **Angine de poitrine** : ZOLMITRIPTAN-ODT 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-HT₁, 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-ODT.

- ZOLMITRIPTAN-ODT ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.
- ZOLMITRIPTAN-ODT n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine.
- Quelle que soit la formulation, la dose initiale recommandée de 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-ODT 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. ZOLMITRIPTAN-ODT est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir [2CONTRE-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 ZOLMITRIPTAN-ODT par période de 24 heures (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (≥ 18 ans) :

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

Enfants (< 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-ODT 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. 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 ≥ 15 mL/min. ZOLMITRIPTAN-ODT ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

4.3 Administration

ZOLMITRIPTAN-ODT (Comprimés orodispersibles de zolmitriptan) : Le comprimé doit être placé sur la langue, où il sera dissous par la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le Comprimés orodispersibles 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-ODT (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 un surdosage de 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 respiratoires, 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
ZOLMITRIPTAN-ODT	Orale	Comprimés orodispersibles de zolmitriptan à 2,5 mg	Acésulfame de potassium, copolymère d'aminométhacrylate, dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, aluminométasilicate de magnésium, stéarate de magnésium, mannitol, arôme de menthe poivrée, laurylsulfate de sodium, talc.

Description

Les comprimés orodispersibles de zolmitriptan 2,5 mg sont blancs, ronds, à face plate et bords biseautés, portant la mention « C » sur une face et « J » sur l'autre. Ils ont une saveur caractéristique. Disponibles en plaquettes thermoformées de 2 comprimés chacune, contenant 3 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

ZOLMITRIPTAN-ODT (zolmitriptan) 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-HT₁, 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-ODT. De très rares cas d'angine de poitrine ont été signalés.

ZOLMITRIPTAN-ODT 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 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 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 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 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 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 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-ODT.

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

On a signalé des malaises à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (y compris des douleurs, de la pression, de la lourdeur et un serrement) après la prise de ZOLMITRIPTAN-ODT. Puisque les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des spasmes coronariens, on doit examiner les patients qui présentent des signes ou des symptômes laissant supposer une angine de poitrine après la prise de ZOLMITRIPTAN-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 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 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 de zolmitriptan**

Plus de 2 500 patients souffrant de migraine ont participé à des essais cliniques contrôlés avant la mise en marché des comprimés traditionnels de ZOLMITRIPTAN-ODT, et aucun événement cardiaque grave ni aucun décès n'ont été signalés. Les essais cliniques contrôlés précédant la mise en marché de ZOLMITRIPTAN-ODT 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 de zolmitriptan**

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

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

Les personnes qui souffrent de migraine peuvent être à risque de subir certains événements vasculaires cérébraux. Des hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients traités par un agoniste des récepteurs 5-HT₁, et certains de ces événements ont 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 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. Il faut souligner que les patients souffrant de migraine peuvent présenter un risque plus élevé de certains événements vasculaires cérébraux (p. ex., un AVC, une hémorragie ou un AIT).

- **Études pharmacologiques cardiovasculaires spéciales avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁**

L'administration de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ par voie sous-cutanée à des sujets (n = 10) soupçonnés de souffrir de coronaropathie et soumis à une angiographie a entraîné une augmentation de 8 % de la pression artérielle aortique, un accroissement de 18 % de la pression de l'artère pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire générale. En outre, quatre sujets ont signalé des douleurs ou un serrement légers dans la poitrine. Trois des sujets ont présenté des augmentations cliniquement significatives de la tension artérielle (deux d'entre eux ont également présenté des douleurs ou malaises 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 noté une réduction de la réserve de vasodilatation coronarienne (~10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~20 %) et une diminution du débit sanguin myocardique hyperémique (~10 %). La pertinence de ces résultats par rapport à l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ n'est pas connue.

Aucune étude similaire n'a été réalisée avec zolmitriptan. Toutefois, étant donné les actions pharmacodynamiques communes aux agonistes des récepteurs 5-HT₁, on doit envisager la possibilité d'effets cardiovasculaires du même type que ceux décrits ci-dessus pour tous les agents de cette classe pharmacologique.

- **Autres événements apparentés aux angiospasmés :** Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent

provoquer des réactions angiospastiques autres que des spasmes coronariens. On a rapporté des cas d'ischémie vasculaire périphérique avec des agonistes des récepteurs 5-HT₁ (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). On a également signalé de très rares cas d'infarctus splénique et de manifestations ischémiques gastro-intestinales, dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique ou la nécrose gastro-intestinale, qui peuvent se manifester par une diarrhée sanglante et des douleurs abdominales.

- **Augmentation de la tension artérielle :** On a signalé de rares cas d'élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁. Très rarement, ces hausses de tension artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, de spasmes coronariens, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été signalés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients atteints d'hypertension maîtrisée, il faut administrer 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 mm Hg de la tension artérielle systolique et diastolique, respectivement, chez des volontaires ayant reçu une dose de 5 mg de ZOLMITRIPTAN-ODT. Dans les essais sur la céphalée, on n'a mesuré les signes vitaux que dans une petite étude, menée 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 atteints d'une maladie du foie modérée à grave, 7 patients sur 27 ont présenté une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg de ZOLMITRIPTAN-ODT. On a signalé, quoique rarement, des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT₁. ZOLMITRIPTAN-ODT est contre-indiqué chez les patients atteints 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 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. Pendant la prise de ZOLMITRIPTAN-ODT, il faut aviser les patients de ne pas conduire de voiture, de ne pas utiliser de machines dangereuses et de ne pas effectuer d'activités nécessitant de la vigilance ou une coordination physique tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains que ZOLMITRIPTAN-ODT ne provoque pas d'effets nuisibles chez eux.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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-HT₁ comme ZOLMITRIPTAN-ODT. 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, ZOLMITRIPTAN-ODT ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ 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-HT₁ pour des céphalées graves, et il a été démontré par la suite que ces céphalées étaient le résultat d'une lésion neurologique évolutive. Chez les patients 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 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 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 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 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 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 [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 de ZOLMITRIPTAN-ODT n'a pas été établie pendant la grossesse chez la femme. 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 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-ODT 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 importante 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 de 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

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-HT₁. 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. Les événements signalés comprenaient 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 5HT₁, 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-HT₁, 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 comprimés de Zolmitriptan

Innocuité liée à un traitement aigu : Au cours d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1 673 patients ont reçu au moins une dose de Zolmitriptan. Le tableau suivant (Tableau 2) présente les effets indésirables qui se sont produits dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients migraineux. On y a indiqué les effets qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % dans tous les 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 effets 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 dans d'autres essais cliniques, les estimations de fréquence peuvent être différentes, car les conditions d'utilisation, les méthodes de notation 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 Effets indésirables survenus dans cinq essais contrôlés par placebo pendant le traitement d'une seule crise de migraine et signalés par ≥ 1 % des patients traités par comprimés de Zolmitriptan

	Placebo	comprimés de Zolmitriptan		
		1 mg	2,5 mg	5 mg
Nombre de patients	401	163	498	1 012
		Fréquence en %		
Symptômes possiblement d'origine cardiaque :				
Sensations* au cou, à la gorge ou à la mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* à la poitrine ou 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
Autres systèmes/appareils de l'organisme :				
<u>Système nerveux :</u>				

Étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
Nervosité	0,2	0	1,4	0,7
Somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
Trouble de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
Tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
Vertiges	0	0	0	1,5
Hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif :</u>				
Diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
Sécheresse de la bouche	1,7	4,9	3,2	3,2
Dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
Dysphagie	0	0	0	1,8
Nausées	3,7	3,7	9,0	6,2
Vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Divers :</u>				
Asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
Sensations* aux membres (supérieurs et				
Sensations* aux membres (inférieurs)	0,7	1,2	0,4	1,8
Sensations* – endroit non précisé	5,2	4,9	5,8	9,2
Douleur abdominale	1,7	1,2	0,6	1,3
Aggravation de la réaction (inférieurs)	1,0	1,2	1,0	0,7
Sensations* à la tête ou 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 effets indésirables ressentis sous forme de douleur, de malaise, de pression, de lourdeur, de serrement, de sensation de chaleur ou de brûlure, de picotements et de paresthésie.

Zolmitriptan est généralement bien toléré. À toutes les doses, la plupart des événements 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.

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 2 058) se sont retirés de l'étude en raison d'un effet 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 + 5 mg). Les événements indésirables les plus fréquents (définis comme étant survenus à une fréquence d'au moins 5 %) observés aux doses de 5 mg et de 5 + 5 mg respectivement sont présentés 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* – 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 d'un groupe placebo dans cette étude, le lien de causalité entre zolmitriptan et ces effets ne peut être déterminé avec certitude (* voir la 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 orodispersibles de 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 Comprimés orodispersibles 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 Comprimés orodispersibles 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_{1B/1D}) et étaient similaires aux effets observés avec le comprimé traditionnel de Comprimés orodispersibles de zolmitriptan. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés (soit > 2 %) avec Comprimés orodispersibles 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 %).

Résultats généraux 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 effets indésirables suivants qui ont été signalés à une fréquence plus élevée. Au total, 17 301 patients migraineux ont été traités par zolmitriptan. Les événements ont été 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 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 ≥ 1 % des patients traités par des comprimés de zolmitriptan

Systèmes et appareils de l'organisme et événement indésirable (définitions de COSTART)	Pourcentage de patients			
	Placebo (N = 176)	Comprimé de zolmitriptan 2,5 mg (N = 171)	5 mg (N = 174)	10 mg (N = 178)
Système cardiovasculaire				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitations	0	0	1,1	0
Corps entier				
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 abdominale	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
Appareil digestif				
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
Système nerveux				
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
Appareil respiratoire				
Pharyngite	0,6	2,9	2,3	1,7
Dyspnée	0,6	0	1,1	0,6
Appareil musculo-squelettique				
Myalgie	0	0	1,1	0,6
Peau et annexes cutanées				
Sudation	0	0	0	1,7
Organes des sens				
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, hématurie, 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 effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sur zolmitriptan, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités avec zolmitriptan un peu partout dans le monde, après sa mise en marché. Les données sont insuffisantes pour estimer l'incidence de ces effets ou établir un lien de causalité avec le médicament.

Des événements indésirables graves suite à la prise de comprimés de zolmitriptan par voie orale ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Ces événements sont extrêmement rares et la plupart ont été signalés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Les événements signalés 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 – Cardiovasculaire](#)).

Les rapports de pharmacovigilance montrent que la dysphagie a été fréquemment signalée lors de l'utilisation de zolmitriptan.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, on a signalé de très rares cas d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke, chez des patients recevant zolmitriptan. On a également signalé des manifestations ischémiques intestinales, dont la colite ischémique, l'infarctus mésentérique, l'infarctus splénique ou la nécrose intestinale, qui peuvent se présenter sous forme de diarrhée sanglante ou de douleurs abdominales.

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

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-HT₁ (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-ODT 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-HT₁. L'utilisation de ZOLMITRIPTAN-ODT dans les 24 heures suivant la prise de médicaments contenant de l'ergot de seigle ou d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

L'administration concomitante de ZOLMITRIPTAN-ODT avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, 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

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 ZOLMITRIPTAN-ODT par période de 24 heures. L'administration concomitante de 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_{max} et de l'ASC du zolmitriptan, tout en réduisant la C_{max} 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_{max} et l'ASC moyennes du zolmitriptan de 30 % et 50 %, respectivement, et retardent le T_{max} 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 ZOLMITRIPTAN-ODT. L'extrait de thé vert est un inhibiteur léger du CYP1A2; il convient de limiter son utilisation avec 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 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-ODT 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 2 CONTRE-INDICATIONS).
Autres agonistes des récepteurs 5-HT ₁ (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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique).	L'utilisation de ZOLMITRIPTAN-ODT dans les 24 heures suivant la prise d'autres agonistes des récepteurs 5-HT ₁ est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs de la MAO-A (p. ex., clorgyline, moclobémide)	EC	Augmentation de l'exposition (augmentation de 26 % de l'ASC et de la C _{max} pour le zolmitriptan, et augmentation trois fois supérieure de l'ASC et de la C _{max} du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan). Risque potentiel de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique).	ZOLMITRIPTAN-ODT est contre-indiqué chez les patients qui prennent tout inhibiteur de la MAO (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
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-ODT est contre-indiqué chez les patients qui prennent tout inhibiteur de la MAO (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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-ODT par période de 24 heures.
Contraceptifs oraux	EC	Exposition accrue au zolmitriptan (C _{max} 30 % supérieure, ASC 50 % supérieure) et T _{max} 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) Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) (p. ex., duloxétine, venlafaxine)	EC, T	Des cas de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique mettant la vie en danger ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'ISRS ou d'IRSN et de triptans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique).	ZOLMITRIPTAN-ODT est contre-indiqué chez les patients qui prennent des ISRS ou des IRSN (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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 métoclopramide, la rifampicine ou la xylométazoline.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions de zolmitriptan avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

Millepertuis commun : 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 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 ZOLMITRIPTAN-ODT 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 médicament-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

Zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs hydroxy-5-tryptamine₁ (5-HT_{1B/1D}). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Le zolmitriptan montre une affinité peu importante (mesurée par dosage de radioligands) pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄; adrénergiques α_1 , α_2 ou β_1 ; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques₁ ou dopaminergiques₂; son effet pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime. Le métabolite N-desméthyl du zolmitriptan (N-desméthylzolmitriptan) présente également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

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

10.2 Pharmacodynamie

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-HT₁ qui présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1D} (pK_i = 9,2) et 5-HT_{1B} (pK_i = 8,2) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} (pK_i = 7,0). Le zolmitriptan montre

une affinité peu importante pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄; adrénergiques alpha₁, alpha₂ et bêta₁; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques₁ ou dopaminergiques₂; son activité pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime.

in vivo : Chez les animaux anesthésiés, le zolmitriptan (de 0,3 à 100 µg/kg i.v.) a causé des diminutions soutenues et liées à la dose de la conductance et du débit sanguin artériel de la carotide (DE₅₀ pour les chiens : 2,9 µg/kg; pour les chats : 1,1 µg/kg). Cette situation indique une constriction des anastomoses artério-veineuses crâniennes, doublée d'une contribution très légère de la circulation extracrânienne. Aucune réduction équivalente ne s'est produite dans la conductance et le débit sanguin cérébral chez ces animaux. À des doses de 30 µg/kg et de 100 µg/kg i.v., le zolmitriptan a inhibé la libération, par stimulation électrique du ganglion trigéminal, du peptide lié au gène de la calcitonine chez les chats anesthésiés. L'effet de la stimulation du ganglion trigéminal sur le peptide intestinal vasoactif était également réduit, dans ce modèle animal, par une dose de 100 µg/kg de zolmitriptan administrée par voie intraveineuse. Sur une plage de doses de 3 à 30 µg/kg (i.v.), le zolmitriptan a causé une inhibition liée à la dose de l'extravasation des protéines plasmatiques neurogènes dans la dure-mère ipsilatérale après la stimulation électrique du ganglion trigéminal.

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

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

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

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

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

Le métabolisme du zolmitriptan chez l'être humain entraîne la formation d'un dérivé du N-desméthyl actif sur le plan pharmacologique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Ce métabolite présentait la même spécificité pharmacologique que la molécule mère, mais son activité sur les récepteurs 5-HT_{1D} 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-ODT chez des volontaires sains**

Formulation	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _½ (h)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	CL* (L/heure)	Vd L/kg
comprimés de zolmitriptan 2,5 mg	3	2	2,58	17	183	7
Comprimés orodispersibles de zolmitriptan *** 2,5 mg	3	3,3	2,58	17	183	7

* Clairance systémique.

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

*** Les données pharmacocinétiques à partir desquelles ZOLMITRIPTAN-ODT (Comprimés orodispersibles de zolmitriptan) a été initialement approuvé ne sont pas disponibles.

C Comprimés orodispersibles de zolmitriptan

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 Comprimés orodispersibles. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %. Les aliments n'ont aucun effet important sur la biodisponibilité du zolmitriptan.

Durant une migraine modérée ou grave, les moyennes de l'ASC₀₋₄ et de la C_{max} du zolmitriptan ont diminué de 40 % et de 25 % respectivement et le T_{max} moyen a été retardé 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_{1B/1D} est de 2 à 6 fois plus puissante que celle de la molécule mère, la part de l'effet global attribuable au métabolite après l'administration du zolmitriptan peut être fort importante. La demi-vie du N-desméthylzolmitriptan est de 3 heures et le T_{max} 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 ¹⁴C-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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 12 ans)** : 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_{1D} (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).
- **Personnes âgées** : Les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan observés chez des volontaires sains âgés de 65 à 76 ans ne souffrant pas de migraine se sont révélés semblables aux paramètres observés chez des volontaires non migraineux plus jeunes (âgés de 18 à 39 ans).
- **Sexe** : Les concentrations plasmatiques moyennes du zolmitriptan étaient jusqu'à 1,5 fois plus importantes chez les femmes que chez les hommes.
- **Grossesse 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 atteints d'une maladie du foie modérée, et de 226 % et de 47 % chez les patients atteints 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 atteints d'une maladie du foie modérée, et de 82 % et de 90 % chez les patients atteints d'une grave maladie du foie.

La demi-vie plasmatique (t_½) du zolmitriptan était de 4,7 heures chez les volontaires sains, de 7,3 heures chez les patients atteints d'une maladie du foie modérée et de 12 heures chez ceux atteints d'une grave maladie du foie. Les valeurs correspondantes de la t_½ pour le N-desméthylzolmitriptan étaient de 5,7 heures, 7,5 heures et 7,8 heures, respectivement.

Sur 27 patients atteints d'insuffisance hépatique, 7 (4 atteints d'une maladie du foie modérée

et 3 d'une grave maladie du foie) ont connu une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique et/ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg. Il faut donc faire preuve de prudence avant de prescrire du zolmitriptan à des patients atteints d'une maladie du foie modérée ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

- **Insuffisance rénale** : Chez les patients atteints 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 enregistré dans la clairance du zolmitriptan chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr \geq 26 à \leq 50 mL/min).
- **Obésité** : La pharmacocinétique du zolmitriptan chez les patients obèses n'a pas été établie.
- **Hypertension** : Aucune différence n'a été observée quant à la pharmacocinétique du zolmitriptan chez des sujets légèrement ou modérément hypertendus par rapport à des témoins normotendus. Dans l'étude portant sur un nombre restreint de patients, les faibles augmentations de la tension artérielle systolique et diastolique (soit environ 3 mm Hg), liées à la dose administrée, étaient les mêmes chez les sujets atteints d'hypertension légère ou modérée que chez les témoins normotendus. Zolmitriptan 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 les comprimés traditionnels de ZOLMITRIPTAN-ODT à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière de manipulation.

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

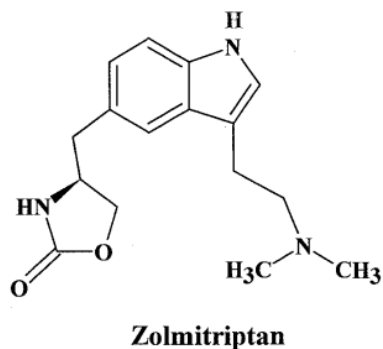
Substance pharmaceutique

Nom propre : zolmitriptan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₆H₂₁N₃O₂ et 287,36

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité :

Très soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle, très légèrement soluble dans l'eau.

pKa :

8.49

Coefficient de partage :

1.6

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 de 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.

Comprimés orodispersibles de zolmitriptan

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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
311C90	essai international, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	jusqu'à deux Comprimés orodispersibles de 2,5 mg de zolmitriptan par voie orale, à un intervalle d'au moins 2 heures; placebo par voie orale	placebo : n = 240 zolmitriptan : n = 231	41 ans (18 à 62 ans)	Hommes (13 %)
311CUSO 014	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 à 65 ans)	Hommes (15 %)

L'efficacité et la tolérabilité des Comprimés orodispersibles de zolmitriptan 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan		Groupe placebo		Comparaison statistique entre Comprimés orodispersibles de zolmitriptan et le placebo
N	Réponse de la céphalée N (%) ^a	N	Réponse de la céphalée N (%) ^a	Valeur p
220	138 (63)	236	53 (22)	< 0,0001

a Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients 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 zolmitriptan 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 11) 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan (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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan		Groupe placebo		Comparaison statistique entre Comprimés orodispersibles de zolmitriptan et le placebo
	N	Soulagement complet de la douleur N (%) ^a	N	Soulagement complet de la douleur N (%) ^a	Valeur p
Total ^b	526	211 (40)	524	104 (20)	< 0,001
1 ^{re} crise ^c	278	114 (41)	282	55 (20)	Non analysée ^c

2 ^e crise ^c	248	97 (39)	242	49 (20)	Non analysée ^c
-----------------------------------	-----	---------	-----	---------	---------------------------

- a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de crises (n) dans la population 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan a connu un soulagement complet de la céphalée dans les 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 Comprimés orodispersibles de zolmitriptan, et le délai avant la deuxième prise était significativement plus court sur le plan statistique dans le groupe placebo (p < 0,001).

Les patients qui ont traité leur migraine avec Comprimés orodispersibles de zolmitriptan 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, en double aveugle, croisée, à dose unique orale (2,5 mg en 1 prise de 2,5 mg), en deux phases et deux séquences, comparant ZOLMITRIPTAN-ODT à PrZOMIG RAPIMELT®, a été menée chez des sujets humains adultes et sains à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 30 sujets ayant terminé l'étude sont résumées dans le tableau suivant :

Summary Table of the Comparative Bioavailability Data

Zolmitriptan (1 x 2.5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC _T (pg·hr/mL)	25109.60 27618.42 (38.58)	25683.96 27396.82 (36.11)	97.8	85.5 - 111.8
AUC _I (pg·hr/mL)	25805.85 28304.75 (38.05)	26431.29 28096.00 (35.39)	97.6	85.8 - 111.2
C _{max} (pg/mL)	4975.65 5308.78 (36.72)	4733.96 4987.38 (32.01)	105.1	92.5 - 119.5
T _{max} ³ (h)	2.835 (0.50 – 5.00)	2.165 (0.50 – 5.00)		
T _½ ⁴ (h)	4.08 (35.84)	3.83 (38.10)		

¹ ZOLMITRIPTAN-ODT (Comprimés orodispersibles de zolmitriptan), 2.5 mg (Jubilant Generics Limited)

² Pr ZOMIG RAPIMELT® (Comprimés fondants de zolmitriptan), 2.5 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

³ Exprimé uniquement sous forme de médiane (étendue).

⁴ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

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 1 000 mg/kg chez la souris et de 1 000 à 1 500 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 1 000 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 médicaments. Les facteurs limitant la dose étaient les suivants : chez les rats, morts sporadiques après l'administration de la dose la plus élevée; chez les chiens, changements cliniques et modifications du comportement, qu'on croit

imputables aux perturbations créées dans les voies de conduction du système nerveux central, régulées par les récepteurs 5-HT_{1D}.

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 minimale 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'une activation métabolique, mais pas en l'absence de celle-ci. 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, le zolmitriptan s'est montré clastogène 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 des trois tests du micronoyau réalisés sur la moelle osseuse de rat ont été négatifs dans l'ensemble 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 oral de rats et de souris, en administrant des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Chez la souris, l'exposition totale à la dose la plus élevée était environ 800 fois supérieure à celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg chez l'être humain, et on n'a remarqué aucune incidence sur le type ou la fréquence des tumeurs. Chez le rat mâle, à ces doses, l'exposition totale était environ 3 000 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-ODT.

Toxicologie particulière : Après avoir administré une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarké 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 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. ^PrZOMIG® (comprimés de zolmitriptan, 2,5 mg), ^PrZOMIG RAPIMELT® (comprimés fondants de Zolmitriptan 2,5 mg), ^PrZOMIG® POUR VAPORISATION NASALE (zolmitriptan en vaporisateur 2,5 mg et 5 mg), numéro de contrôle 282422, monographie de produit, Xediton Pharmaceuticals Inc. (24 février 2025)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr ZOLMITRIPTAN-ODT

Comprimés orodispersibles de zolmitriptan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **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 **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 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 ZOLMITRIPTAN-ODT. Ce trouble peut être mortel.
- **Douleur à la poitrine** : La prise de 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 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.

Pour quoi ZOLMITRIPTAN-ODT sont-ils utilisés?

ZOLMITRIPTAN-ODT sont utilisés chez les adultes pour soulager la migraine et les autres symptômes associés à une crise de migraine.

ZOLMITRIPTAN-ODT ne doivent pas être utilisés pour prévenir ou réduire le nombre de crises que vous avez. N'utilisez ZOLMITRIPTAN-ODT que pour traiter une crise de migraine réelle.

Comment ZOLMITRIPTAN-ODT agissent-ils?

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

Quels sont les ingrédients dans ZOLMITRIPTAN-ODT?

Ingrédients médicinaux : zolmitriptan.

Ingrédients non médicinaux : acésulfame potassium, copolymère d' amino méthacrylate, dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, aluminométasilicate de magnésium, stéarate de magnésium, mannitol, arôme de menthe poivrée, laurylsulfate de sodium, talc.

ZOLMITRIPTAN-ODT se présente sous la forme posologique suivante:

Comprimés orodispersibles de 2,5 mg.

Ne prenez pas ZOLMITRIPTAN-ODT si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de ZOLMITRIPTAN-ODT (voir « Quels sont les ingrédients dans 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 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

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines : La prise de 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 ZOLMITRIPTAN-ODT : Comme pour d'autres traitements antimigraineux, l'utilisation d'une trop grande quantité de 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 ZOLMITRIPTAN-ODT pour résoudre le problème.

Risque de problèmes oculaires : L'utilisation à long terme de 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 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 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 aussi être associés à des interactions médicamenteuses avec 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 ZOLMITRIPTAN-ODT :

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

Dose habituelle :

- 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.
- **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.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZOLMITRIPTAN-ODT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZOLMITRIPTAN-ODT?

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

Les effets secondaires du ZOLMITRIPTAN-ODT peuvent inclure :

- 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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Battements cardiaques irréguliers		✓	
Sensations de douleur, de pression ou de serrement dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire, les bras ou les jambes			✓
Sensations de picotements, de chaleur, de lourdeur ou de pression			✓
PEU COURANTS			
Fréquence cardiaque rapide		✓	
Hausse passagère de la tension artérielle		✓	
RARES			
Réaction allergique : 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 boursoufflures, ou urticaire			✓
TRÈS RARE			
Douleur abdominale soudaine ou intense, ou diarrhée sanglante			✓
Symptômes d'une crise cardiaque : douleur à la poitrine, transpiration, essoufflement			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Toxicité sérotoninergique : 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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- En consultant la page Web sur la des déclarations des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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:

- Conservez ZOLMITRIPTAN-ODT à température ambiante entre 15°C et 30°C, à l'abri de toute source de 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 ZOLMITRIPTAN-ODT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en appelant le distributeur, Mint Pharmaceuticals Inc. au 1-877-398-9696.

Cette notice a été préparée par Jubilant Generics Limited.

1A - Secteur 16A, Zone institutionnelle,
Noida, Uttar Pradesh, Inde, 201301.

Importateur/Distributeur :
Mint Pharmaceuticals,
6575 Davand Drive,
Mississauga, Ontario L5T 2M3,
Canada.

Dernière révision : 30 JANVIER 2026