MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]BIO-ZOLMITRIPTAN

comprimés de zolmitriptan

comprimés, 2,5 mg , voie orale

USP

Agoniste des récepteurs 5-HT_1

Antimigraineux

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Saint-Léonard, Quebec
H1P3H8, Canada

Date d'approbation initiale :
le 25 février 2021

Date de révision :
le 14 octobre 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 502979

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	10/2026
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	10/2026

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 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Dose recommandée et modification posologique 7

4.3 Administration 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

Généralités 9

Cardiovasculaire 9

Risque de dépendance, de tolérance et/ou d'abus 12

Conduite de véhicules et utilisation de machines 13

Endocrinien/métabolisme 13

Hépatique/biliaire/pancréatique 13

Immunitaire 13

Neurologique 13

Ophtalmologique 14

7.1 Populations particulières 14
7.1.1 Femmes enceintes 14
7.1.2 Allaitement 15
7.1.3 Enfants 15
7.1.4 Personnes âgées 15
8 EFFETS INDÉSIRABLES 15
8.1 Aperçu des effets indésirables 15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 16
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 20
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques -enfants 21
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22
9.1 Interactions médicamenteuses graves 22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
9.3 Interactions médicament-comportement 23
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 25
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 26
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 26
10.1 Mode d'action 26
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 27
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 30
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 30
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 31
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE 31
14 ESSAIS CLINIQUES 32
14.1 Essais cliniques par indication 32
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 35

15 MICROBIOLOGIE 36
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 36
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 37
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Bio-ZOLMITRIPTAN (comprimés de zolmitriptan) est indiqué pour :

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

Bio-ZOLMITRIPTAN 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 du zolmitriptan 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 du zolmitriptan 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

Bio-ZOLMITRIPTAN (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 Bio-ZOLMITRIPTAN. 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 Bio-ZOLMITRIPTAN peut provoquer une augmentation de la tension artérielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire);
- dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5-HT_1 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 médicinal, 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 du zolmitriptan. Bio-ZOLMITRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Bio-ZOLMITRIPTAN 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 du zolmitriptan (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire).
- **Angine de poitrine :** Bio-ZOLMITRIPTAN peut causer un spasme coronarien (angor de Prinzmetal), même chez les patients sans antécédents de coronaropathie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire).
- **Événements vasculaires cérébraux :** Des cas d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'accident vasculaire cérébral et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs 5-HT_1, 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.

- Bio-ZOLMITRIPTAN ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.
- Bio-ZOLMITRIPTAN n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine.
- Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés de Bio-ZOLMITRIPTAN. Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose ne doivent pas utiliser les comprimés Bio-ZOLMITRIPTAN (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endocrinien/métabolisme).

- La dose initiale recommandée de Bio-ZOLMITRIPTAN 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 le zolmitriptan pendant une période d'un mois n'a pas été établie.
- On doit traiter avec précaution les patients atteints d'hypertension faible ou modérée en utilisant la dose efficace la plus faible. Bio-ZOLMITRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
- L'insuffisance hépatique réduit la clairance du zolmitriptan. Des doses plus faibles sont recommandées (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique; 10.3 Pharmacocinétique).
- Les patients qui prennent de la cimétidine et d'autres inhibiteurs du CYP1A2 ne doivent pas dépasser une dose de 5 mg de Bio-ZOLMITRIPTAN par période de 24 heures (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (≥ 18 ans) :

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

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

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

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

Insuffisance hépatique : Le 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. Bio-ZOLMITRIPTAN 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. Bio-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

4.3 Administration

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

5 SURDOSAGE

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

La demi-vie d'élimination du zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures (voir 10.3 Pharmacocinétique). Par conséquent, la surveillance des patients après un surdosage de Bio-ZOLMITRIPTAN doit se poursuivre pendant au moins 15 heures ou tant que les symptômes ou les signes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au zolmitriptan. En cas d'intoxication grave, il est recommandé d'assurer une surveillance étroite du patient dans une unité de soins intensifs, en libérant notamment les voies 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 l'information la plus récente sur le traitement d'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
Bio-ZOLMITRIPTAN	Orale	Comprimé de zolmitriptan à 2,5 mg	Lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et les ingrédients du film d'enrobage, soit : hypromellose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Description

Les comprimés Bio-ZOLMITRIPTAN à 2,5 mg sont jaune pâle, ronds et pelliculés. « Z 2.5 » est gravé sur un côté et rien sur l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Bio-ZOLMITRIPTAN (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 :**

  Le zolmitriptan a été associé à un serrement et à des douleurs transitoires dans la poitrine et/ou le cou qui peuvent ressembler à de l'angine de poitrine. Après l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1, on a établi que ces symptômes, dans de rares cas, étaient le résultat probable de spasmes coronariens ou d'une ischémie du myocarde. De rares cas d'événements coronariens graves ou d'arythmie sont survenus après l'utilisation de zolmitriptan. De très rares cas d'angine de poitrine ont été signalés.

  Bio-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être administré aux patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Il est fortement recommandé de ne pas administrer Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN (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 Bio-ZOLMITRIPTAN devrait être administrée dans le cabinet du médecin ou par du personnel médical dans un établissement pourvu de l'équipement de secours approprié. Comme l'ischémie cardiaque peut ne pas s'accompagner de symptômes cliniques, on devrait soumettre les patients qui présentent des facteurs de risque à un électrocardiogramme (ECG) durant la période suivant immédiatement la

première administration de Bio-ZOLMITRIPTAN. Toutefois, l'absence d'effet cardiovasculaire causé par le médicament après l'administration de la dose initiale ne signifie pas que des effets de ce type ne se produiront pas après l'administration subséquente du médicament.

Les patients faisant un usage intermittent mais à long terme de Bio-ZOLMITRIPTAN, 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 Bio-ZOLMITRIPTAN, 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 Bio-ZOLMITRIPTAN.

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. Puisque les agonistes des récepteurs 5-HT_1 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 Bio-ZOLMITRIPTAN, 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 Bio-ZOLMITRIPTAN, 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-HT_1**

  Comme les autres triptans, le zolmitriptan peut causer des spasmes coronariens. On a signalé des événements cardiaques indésirables graves, y compris des infarctus aigus du myocarde, des troubles du rythme cardiaque mettant en danger la vie du patient et des décès dans les heures suivant l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1. Compte tenu de l'utilisation répandue des agonistes des récepteurs 5-HT_1 chez les patients souffrant de migraine, la fréquence de ces événements est extrêmement faible.

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

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

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

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

  Des événements cardiovasculaires graves ont été signalés en association avec l'utilisation du zolmitriptan. 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 au zolmitriptan ou d'évaluer de façon fiable le rapport de cause à effet dans les cas individuels.

- **Événements vasculaires cérébraux et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT_1**

  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-HT_1, 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 Bio-ZOLMITRIPTAN chez des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres troubles neurologiques potentiellement graves. Si un patient ne répond pas à la première dose, il faut prendre le temps de revoir le diagnostic avant d'administrer une seconde dose. 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-HT_1**

  L'administration de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT_1 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 léger 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-HT_1 n'est pas connue. Aucune étude similaire n'a été réalisée avec le zolmitriptan. Toutefois, étant donné les actions pharmacodynamiques communes aux agonistes des récepteurs 5-HT_1, 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 angiospasmes :** Les agonistes des récepteurs 5-HT_1 peuvent provoquer des réactions angiospastiques autres que des spasmes coronariens. On a rapporté des cas d'ischémie vasculaire périphérique avec des agonistes des récepteurs 5-HT_1 (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-HT_1. 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 le zolmitriptan avec prudence, étant donné qu'on a observé des élévations transitoires de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique chez une petite proportion de patients.

  Au cours des études pharmacodynamiques, on a observé une augmentation de 1 et de 5 mm Hg de la tension artérielle systolique et diastolique, respectivement, chez des volontaires ayant reçu une dose de 5 mg de zolmitriptan. Dans les essais sur la céphalée, on n'a mesuré les signes vitaux que dans une petite étude, 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. On a signalé, quoique rarement, des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT_1. Bio-ZOLMITRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir2 CONTRE-INDICATIONS).

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Même si le zolmitriptan n'a pas entravé le fonctionnement psychomoteur chez des volontaires sains, certains patients participant à des essais cliniques ont présenté de la sédation après la prise de zolmitriptan. Pendant la prise de Bio-ZOLMITRIPTAN, 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 Bio-ZOLMITRIPTAN ne provoque pas d'effets nuisibles chez eux.

Endocrinien/métabolisme

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Bio-ZOLMITRIPTAN doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, à une dose inférieure à 2,5 mg (voir 4.1 Considérations posologiques; 4.2 Dose recommandée et modification posologique; 10.3 Pharmacocinétique).

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité rares (anaphylaxie/réaction anaphylactoïde) peuvent se produire chez les patients auxquels on administre des agonistes des récepteurs 5-HT_1 comme le zolmitriptan. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital et même être mortelles. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à plusieurs allergènes. En raison de la possibilité de réactions croisées d'hypersensibilité, Bio-ZOLMITRIPTAN ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT_1 chimiquement apparentés (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Neurologique

Il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres troubles neurologiques potentiellement graves chez des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques avant de traiter une céphalée chez ces patients. On a signalé, dans de rares cas, que des patients avaient reçu des agonistes des récepteurs 5-HT_1 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 Bio-ZOLMITRIPTAN.

- **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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN à des patients présentant des antécédents d'épilepsie ou de lésions cérébrales structurales qui abaissent le seuil convulsif.

- **Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique :** Une toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est un trouble pouvant menacer la vie et a été signalée avec des triptans, y compris le zolmitriptan, surtout pendant l'emploi concomitant avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). Une toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité autonomique (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 Bio-ZOLMITRIPTAN et un ISRS (p. ex., fluoxétine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex., venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt de la prise des agents sérotoninergiques.

Ophtalmologique

On n'a effectué aucun contrôle systématique de la fonction ophtalmologique dans des essais cliniques et on n'a formulé aucune recommandation particulière visant le contrôle ophtalmologique. Cependant, les prescripteurs devraient tenir compte de la possibilité d'effets ophtalmologiques à long terme. Des études menées sur des animaux laissent penser que le zolmitriptan peut s'accumuler dans les tissus riches en mélanine au fil du temps, ce qui pourrait entraîner des réactions toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité du zolmitriptan n'a pas été établie pendant la grossesse chez la femme. Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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 du zolmitriptan chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 1.1 Enfants; 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants; 10.3 Pharmacocinétique).

L'exposition générale à la molécule mère ne diffère pas considérablement chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et les adultes. Toutefois, l'exposition au métabolite actif, 2 à 6 fois plus puissant, est plus 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 du zolmitriptan n'ont pas été étudiées chez les personnes de plus de 65 ans. Le risque d'effets indésirables à ce médicament peut être plus élevé chez les patients âgés, car ceux-ci sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction hépatique, de présenter un risque plus élevé de coronaropathie et de connaître des augmentations plus marquées de la tension artérielle. Les études cliniques ne comprenaient pas de patients âgés de plus de 65 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Des événements cardiaques graves, dont certains ont été mortels, sont survenus après l'utilisation d'agonistes des récepteurs 5-HT_1. 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 $5HT_1$, des élévations passagères de la tension artérielle générale ont été signalées chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension. Très rarement, ces hausses de tension artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives. Des cas isolés de douleurs thoraciques, d'œdème pulmonaire, de spasmes coronariens, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine de poitrine et d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été signalés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire).

À l'instar d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1, le zolmitriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, de serrement ou de douleur pouvant être intenses. Ces sensations peuvent se produire dans n'importe quelle partie du corps, notamment la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs.

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Expérience provenant d'essais cliniques contrôlés avec les comprimés de zolmitriptan

Innocuité liée à un traitement aigu : Au cours d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 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 le zolmitriptan à 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg 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 le zolmitriptan

	Placebo	Zolmitriptan 1 mg	Zolmitriptan 2,5 mg	Zolmitriptan 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 :				
Système nerveux :				
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
Appareil digestif :				
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
Divers :				
Asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
Sensations* aux membres (supérieurs et inférieurs)	0,7	0,6	0,4	1,6
Sensations* aux membres (inférieurs)	0,7	1,2	0,4	1,8
Sensations* – endroit non précisé	5,2	4,9	5,8	9,2
Douleur abdominale	1,7	1,2	0,6	1,3
Aggravation de la réaction	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.

Le 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 le 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.

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 le 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 au tableau 2.

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 3 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 3 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

	Pourcentage de patients			
		Comprimés de zolmitriptan		
Systèmes et appareils de l'organisme et événement indésirable (définitions de COSTART)	Placebo (N = 176)	2,5 mg (N = 171)	5 mg (N = 174)	10 mg (N = 178)
Système cardiovasculaire				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitations	0	0	1,1	0
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

Systèmes et appareils de l'organisme et événement indésirable (définitions de COSTART)	Pourcentage de patients Comprimés de zolmitriptan Placebo (N = 176)	2,5 mg (N = 171)	5 mg (N = 174)	10 mg (N = 178)
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 musculosquelettique				
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 le 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 le zolmitriptan (n = 4 027) et qui ont signalé un événement par le nombre total de patients auxquels on a administré le 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, hématémèse, 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 musculosquelettiques 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 Effets indésirables peu courants observés 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 le zolmitriptan, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités avec le 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 du 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 le 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-HT_1 (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 Bio-ZOLMITRIPTAN est utilisé en concomitance avec des médicaments contenant de l'ergot de seigle ou des médicaments de même type, ce qui augmente le risque de réactions angiospastiques persistantes. Il existe également un risque accru de spasmes coronariens associé à l'administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1. L'utilisation de Bio-ZOLMITRIPTAN dans les 24 heures suivant la prise de médicaments contenant de l'ergot de seigle ou d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1 est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

L'administration concomitante de Bio-ZOLMITRIPTAN avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1, 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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN par période de 24 heures. L'administration concomitante de Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN. L'extrait de thé vert est un inhibiteur léger du CYP1A2; il convient de limiter son utilisation avec Bio-ZOLMITRIPTAN.

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 Bio-ZOLMITRIPTAN. 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 4 : 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 Bio-ZOLMITRIPTAN dans les 24 heures suivant la prise de médicaments contenant de l'ergot de seigle ou de médicaments de même type est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-

Nom/classe du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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).	Bio-ZOLMITRIPTAN 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. Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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	Aucun effet interactif sur la

Nom/classe du médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		demie plus grande de l'exposition au zolmitriptan.	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).	Bio-ZOLMITRIPTAN 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 le 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 du 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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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

Le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs hydroxy-5-tryptamine$_1$ (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-HT$_2$, 5-HT$_3$ et 5-HT$_4$; adrénergiques alpha$_1$, alpha$_2$ ou bêta$_1$; histaminiques H_1 et H_2; muscariniques ainsi que dopaminergiques$_1$ ou dopaminergiques$_2$; 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 artérioveineuses, 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-HT$_1$ qui présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT$_{1D}$ (pKi = 9,2) et 5-HT$_{1B}$ (pKi = 8,2) et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT$_{1A}$ (pKi = 7,0). Le zolmitriptan montre une affinité peu importante pour les récepteurs 5-HT$_2$, 5-HT$_3$, 5-HT$_4$; adrénergiques alpha$_1$, alpha$_2$ et bêta$_1$; histaminiques H_1 et H_2; muscariniques ainsi que dopaminergiques$_1$ ou dopaminergiques$_2$; 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 (DE_{50} pour les chiens : 2,9 µg/kg; pour les chats : 1,1 µg/kg). Cette situation indique une constriction des anastomoses artérioveineuses 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 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques des comprimés de zolmitriptan chez des volontaires sains**

Formulation	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	CL* (L/heure)	Vd L/kg
Comprimés de zolmitriptan 2,5 mg	3	2	2,58	17	183	7

* Clairance systémique.

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

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

Durant une migraine modérée ou grave, les moyennes de l'ASC_{0-4} 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 $5\text{-}HT_{1B/1D}$ 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 ^{14}C-zolmitriptan ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement. Environ 8 % de la dose s'est retrouvée dans l'urine sous forme de zolmitriptan inchangé. L'acide indolacétique 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 ≤ 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 ≤ 50 mL/min). Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du zolmitriptan pour vaporisation nasale n'ont pas été évalués.
- **Obésité :** La pharmacocinétique du zolmitriptan chez les patients obèses n'a pas été établie.

- **Hypertension :** Aucune différence n'a été observée 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. Bio-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 Bio-ZOLMITRIPTAN à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

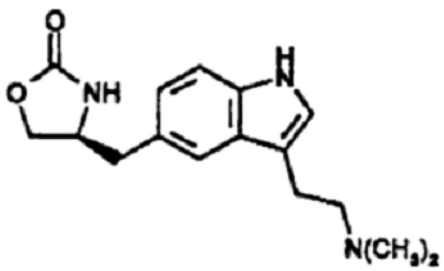
Substance pharmaceutique

Nom propre : zolmitriptan

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche.

Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau (1,3 mg/mL à 25 °C), 0,1 M d'acide chlorhydrique (33 mg/mL à 25 °C)
pKa :	9,64 ± 0,01
Coefficient de partage :	Log KD = -1,0 (octanol-1-ol/eau)
Point de fusion :	136 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

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

Comprimés de zolmitriptan

Tableau 6 – 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 les comprimés de zolmitriptan

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
136-006	Étude de détermination de la dose menée dans un seul centre, à double insu et contrôlée par placebo	Dose unique : 1 mg, 5 mg ou placebo; par voie orale; dans les 6 heures suivant l'apparition de la céphalée; deuxième dose facultative : 15 mg, 20 mg ou 10 mg; par voie orale; 2 heures après la première dose	Patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura placebo : n = 20 1 mg : n = 22 5 mg : n = 21	Moyenne S.O.* (20 à 54 ans)	Hommes (20 %)
136-008	Étude multicentrique de détermination de la dose, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Dose unique : 5 à 20 mg; par voie orale; dans les 6 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée	Patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura placebo : n = 99 5 mg : n = 213	Moyenne S.O.* (18 à 66 ans)	Hommes (16 %)
136-017	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	1 ou 2,5 ou 5 ou 10 mg par voie orale dans les 12 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée; deuxième dose facultative : la prise de la même dose que la dose initiale était possible dans les 4 à 24 heures suivant la dose initiale	Patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura placebo : n = 140 1 mg : n = 141 2,5 mg : n = 298 5 mg : n = 280	Moyenne S.O.* (12 à 65 ans)	Hommes (12 %)

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
136-018	Étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo	Dose unique : placebo ou 5 mg de zolmitriptan; par voie orale; dans les 6 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée deuxième dose facultative : 2 heures après la première dose	Placebo : n = 56 5 mg : n = 498	Moyenne S.O.* (18 à 65 ans)	**Placebo** Hommes : (14 %) **Zolmitriptan** Hommes : (17 %)
136-042	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	2,5 mg; par voie orale; dans les 12 heures suivant l'apparition de la céphalée ou le réveil avec une céphalée	Placebo : n = 108 Zolmitriptan : n = 219	Moyenne S.O.* (12 à 65 ans)	Hommes (15 %)

* L'âge moyen n'est pas disponible.

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

Tableau 7 Pourcentage de patients ayant connu un soulagement de la douleur (1/0)♦ 2 heures après la dose – Population en intention de traiter

Étude	Nombre d'heures après la dose	Placebo	Dose de comprimés de zolmitriptan (mg)		
			1	2,5	5
		%	%	%	%
136-006	2	15 (N = 20)	27 (N = 22)	-	62† (N = 21)
136-008	2	21 (N = 99)	-	-	61 (N = 213)
136-017	2	32 (N = 140)	50† (N = 141)	63†** (N = 298)	65†** (N = 280)
136-018	2	44 (N = 56)	-	-	59 (N = 498)
136-042	2	36 (N = 101)	-	62† (N = 200)	-

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

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

* $p \leq 0,01$ comparativement au placebo.

- = N'a pas fait l'objet de l'étude.

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

Le tableau 7 présente les résultats relatifs à l'efficacité des comprimés de zolmitriptan dans cinq essais contrôlés par placebo, dont quatre étaient multicentriques. Le pourcentage de patients qui ont connu un soulagement de la douleur (degré 1/0) 2 heures après le traitement (soit le principal paramètre d'évaluation) était considérablement supérieur chez les patients auxquels on avait administré du zolmitriptan, quelle que soit la dose, que chez ceux qui avaient pris le placebo. Dans l'étude 3, qui consistait à comparer directement les doses de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg, on a observé une proportion statistiquement plus grande de patients ayant obtenu une réponse de la céphalée après 2 heures dans les groupes ayant pris les doses plus élevées (2,5 ou 5 mg) que dans le groupe ayant pris la dose de 1 mg. On n'a remarqué aucune différence statistiquement significative entre les groupes qui ont pris des doses de 2,5 et de 5 mg en ce qui concerne le soulagement de la douleur (1/0) après 2 heures, soit le principal paramètre d'évaluation, ou à tout autre moment où l'on a mesuré l'effet.

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

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

Deux à 24 heures après l'administration de la dose initiale du médicament à l'étude, on a permis aux patients d'avoir recours à un autre traitement pour le soulagement de la douleur, sous la forme d'une deuxième dose du médicament à l'étude ou sous la forme d'un autre médicament. La probabilité de prendre une deuxième dose des comprimés de zolmitriptan ou un autre antimigraineux au cours des 24 heures qui ont suivi la dose initiale du médicament à l'étude était plus faible dans les groupes traités par

les comprimés de zolmitriptan que dans les groupes ayant reçu un placebo. Quant à la dose de 1 mg, la probabilité de prendre une deuxième dose était semblable à celle du groupe placebo et supérieure à celle des groupes ayant reçu les doses de 2,5 mg ou de 5 mg.

Dans une étude ouverte visant à évaluer l'innocuité du médicament à long terme, les patients ont traité de multiples migraines en prenant des doses de 5 mg de zolmitriptan durant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. Au total, 31 579 crises de migraine ont été traitées pendant l'étude (le nombre moyen de céphalées traitées par patient s'élevait à 15). Une analyse des patients qui ont traité au moins 30 crises de migraine d'intensité modérée ou grave (n = 233) donne à penser que le taux de réponse de la céphalée après 2 heures se maintient lorsqu'on fait un usage répété du zolmitriptan.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de type croisé avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de 25 sujets adultes, en santé de sexe masculin et à jeun afin d'établir la biodisponibilité comparative des comprimés Bio-ZOLMITRIPTAN à 2,5 mg (Biomed Pharma) avec les comprimés ZOMIG® à 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 25 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Zolmitriptan (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_t (pg.h/mL)	32546,02 34903,77 (38,29)	30532,56 32680,96 (36,62)	107,0	101,1 - 113,1
ASC_I (pg.h/mL)	33857,69 36208,20 (37,31)	31773,54 33932,34 (35,93)	106,9	101,5 - 112,6
C_{max} (pg/mL)	6138,57 6550,23 (37,97)	5841,55 6399,85 (43,16)	105,9	95,4 - 117,6
T_{max}[3] (h)	1.50 (0,75 – 5,00)	1.25 (0,50 – 5,00)		
$T_{1/2}$[4] (h)	3,41 (29,42)	3,44 (32,88)		

[1] Comprimés Bio-ZOLMITRIPTAN (zolmitriptan) 2,5 mg (Biomed Pharma)
[2] Comprimés Zomig® (zolmitriptan) 2,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.)
[3] Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)
[4] Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

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}.

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). 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. 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 le zolmitriptan.

Toxicologie particulière : Après avoir administré une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué à des rats pigmentés, la radioactivité dans l'œil après 7 jours, soit au moment de la dernière évaluation, se situait toujours à 75 % des valeurs mesurées après 4 heures. Le résultat laisse penser que le zolmitriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. En raison de l'accumulation possible dans les tissus riches en mélanine au fil du temps, le zolmitriptan pourrait entraîner des réactions toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée. Toutefois, dans les études de toxicologie, on n'a remarqué aucun effet lié au zolmitriptan sur la rétine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZOMIG® (comprimés, 2,5 mg), ZOMIG RAPIMELT® (comprimés fondants, 2,5 mg), ZOMIG® NASAL SPRAY (vaporisateur nasal, 2,5 mg et 5 mg), numéro de contrôle de la présentation : 273863, monographie de produit, Xediton Pharmaceuticals Inc. (25 AVR 2024)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]Bio-ZOLMITRIPTAN®
comprimés de zolmitriptan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN.

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 Bio-ZOLMITRIPTAN. 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 Bio-ZOLMITRIPTAN. Ce trouble peut être mortel.
- **Douleur à la poitrine :** La prise de Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN. 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 Bio-ZOLMITRIPTAN est-il utilisé?

Bio-ZOLMITRIPTAN est utilisé chez les adultes pour soulager la migraine et les autres symptômes associés à une crise de migraine.

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

Comment Bio-ZOLMITRIPTAN agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans Bio-ZOLMITRIPTAN?

Bio-ZOLMITRIPTAN :

Ingrédients médicinaux : zolmitriptan.

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et les ingrédients du film d'enrobage, soit : hypromellose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Bio-ZOLMITRIPTAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Bio-ZOLMITRIPTAN : comprimés de 2,5 mg.

Ne prenez pas Bio-ZOLMITRIPTAN si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de Bio-ZOLMITRIPTAN (voir « Quels sont les ingrédients dans Bio-ZOLMITRIPTAN »);
- 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 Bio-ZOLMITRIPTAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie;
- vous présentez un risque de développer une maladie cardiaque; les facteurs de risque comprennent les suivants :
    - tension artérielle élevée
    - taux élevé de cholestérol
    - obésité
    - diabète
    - antécédents familiaux de maladie cardiaque
    - tabagisme
    - être une femme ménopausée

    - être un homme de plus de 40 ans
- vous avez une affection appelée syndrome de Wolff-Parkinson-White;
- vous avez d'autres allergies ou sensibilités;
- vous avez des antécédents d'épilepsie ou de lésions cérébrales structurelles;
- vous avez des antécédents de consommation de drogues;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- vous présentez des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose comme un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose, car les comprimés de Bio-ZOLMITRIPTAN contiennent du lactose.

Autres mises en garde à connaître :

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

Risque de problèmes oculaires : L'utilisation à long terme de Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN 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 Bio-ZOLMITRIPTAN (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 tranylcypromine ou le moclobémide);
- tout inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, la sertraline, la fluvoxamine, la paroxétine, ou tout inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), comme le chlorhydrate de venlafaxine. Ces médicaments sont souvent utilisés dans le traitement de la dépression.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Bio-ZOLMITRIPTAN :

- 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 Bio-ZOLMITRIPTAN :

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

Dose habituelle :

Comprimés Bio-ZOLMITRIPTAN :

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

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 Bio-ZOLMITRIPTAN, 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 signes ou de symptômes.

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

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

- nausées
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse
- douleurs musculaires

- difficulté à avaler
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- douleur à l'estomac
- augmentation de la production d'urine ou de la fréquence des mictions

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 boursouflures, 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 :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par 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 :

Bio-ZOLMITRIPTAN : Conservez entre 15 °C et 30 °C.

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 Bio-ZOLMITRIPTAN :

- 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 contactant Biomed Pharma : info@biomed-pharma.ca ou +1 (888) 731-6703

Le présent dépliant a été rédigé par Biomed

Pharma. Dernière révision : le 14 octobre 2026