

MONOGRAPHIE

Pr Comprimés **ZOMIG[®]** (zolmitriptan)
2,5 mg

Pr Comprimés fondants **ZOMIG RAPIMELT[®]** (zolmitriptan)
2,5 mg

Pr **ZOMIG[®] POUR VAPORISATION NASALE** (zolmitriptan)
2,5 et 5 mg

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

ANTIMIGRAINEUX

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction : 20 août 1998

Date de révision : 15 janvier 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 115031

ZOMIG[®] et ZOMIG RAPIMELT[®] sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

TABLE DES MATIÈRES

MONOGRAPHIE.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES.....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	37
TOXICOLOGIE.....	40
BIBLIOGRAPHIE	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	50

Pr Comprimés **ZOMIG®** (zolmitriptan)

2,5 mg

Pr Comprimés fondants **ZOMIG RAPIMELT®** (zolmitriptan)

2,5 mg

Pr **ZOMIG® POUR VAPORISATION NASALE** (zolmitriptan)

2,5 et 5 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Produit	Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique*
ZOMIG®	orale	comprimé ordinaire / 2,5 mg	lactose anhydre
ZOMIG RAPIMELT®	orale	comprimé fondant / 2,5 mg	aucun
ZOMIG® POUR VAPORISATION NASALE	intranasale	vaporisation nasale / 2,5 mg, 5 mg	aucun

*Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

ZOMIG (zolmitriptan) est indiqué dans le traitement aigu des crises de migraine avec ou sans aura.

ZOMIG n'est pas indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine, ni dans la prise en charge de la migraine hémiplésique, basilaire ou ophtalmoplégique (voir CONTRE-INDICATIONS). On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du médicament dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton dont souffrent les personnes âgées, principalement les hommes.

Enfants (< 12 ans)

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

Adolescents (de 12 à 17 ans)

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de ZOMIG chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les adolescents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Personnes âgées (> 65 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

ZOMIG (zolmitriptan) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **chez les patients qui présentent des antécédents, des symptômes ou des signes de syndromes ischémique cardiaque, vasculaire cérébral ou vasculaire périphérique, de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (particulièrement de tachycardie). De plus, les patients souffrant d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. d'athérosclérose, de cardiopathie congénitale) ne doivent pas prendre ZOMIG. Les syndromes d'ischémie cardiaque comprennent entre autres tous les types d'angine de poitrine (p. ex. l'angine stable d'effort et les formes angiospastiques d'angine comme l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique silencieuse. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent entre autres tous les types d'accident vasculaire cérébral (AVC) ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les syndromes vasculaires périphériques comprennent entre autres l'infarctus mésentérique et le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires);**
- **chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave, étant donné que ZOMIG peut provoquer une augmentation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques).**
- **dans les 24 heures qui suivent un traitement par un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou un médicament contenant de l'ergotamine ou un dérivé de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ZOMIG (zolmitriptan) ne doit être utilisé qu'après l'établissement d'un diagnostic certain de migraine.

Lactose : Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés ZOMIG. 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 ZOMIG.

Effet psychomoteur : Même si ZOMIG 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 ZOMIG. On doit donc conseiller aux patients d'éviter de conduire une voiture ou de manœuvrer des machines dangereuses tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains que ZOMIG ne provoque pas d'effets nuisibles chez eux.

Troubles cardiovasculaires

Risque d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde et d'autres manifestations cardiaques indésirables.

ZOMIG a été associé à des douleurs thoraciques et/ou cervicales transitoires et à de l'oppression thoracique qui peuvent ressembler à de l'angine de poitrine. Après l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, on a établi que ces symptômes, dans de rares cas, étaient le résultat probable de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde. Des cas rares d'arythmies ou de manifestations coronariennes sérieuses ont été signalés après l'utilisation de ZOMIG. On a rapporté de très rares cas d'angine de poitrine.

ZOMIG ne doit pas être administré aux patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou angiospastique avérée (voir CONTRE-INDICATIONS). On recommande fortement de ne pas administrer ZOMIG aux patients qu'on croit souffrir de coronaropathie non diagnostiquée en raison des facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux prononcés de

coronaropathie, ménopause naturelle ou chirurgicale ou encore être un homme de plus de 40 ans), à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse des données cliniques satisfaisantes indiquant que le patient est raisonnablement exempt de coronaropathie et d'ischémie myocardique ou d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes importantes. La sensibilité des examens diagnostiques cardiaques visant à détecter la présence de maladies cardiovasculaires ou la prédisposition aux spasmes coronariens est inconnue. Si, durant l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient ou les examens électrocardiographiques révèlent des indices ou des signes évidents de spasmes coronariens ou d'ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer ZOMIG (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Chez les patients qui présentent des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie, mais dont l'évaluation cardiovasculaire est satisfaisante, la première dose de ZOMIG 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 ZOMIG. 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 ZOMIG, qui présentaient ou qui présentent maintenant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie (voir ci-dessus), devraient être soumis à des évaluations cardiovasculaires à intervalles réguliers pendant la durée du traitement.

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

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

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 l'on croit que ces symptômes indiquent une cardiopathie ischémique, on doit cesser l'administration du zolmitriptan et effectuer les examens appropriés.

On a signalé des malaises à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (y compris des douleurs, de la pression, de la lourdeur et de l'oppression) après la prise de ZOMIG. Puisque les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des spasmes coronariens, on doit examiner les patients qui présentent des signes ou des symptômes laissant supposer une angine de poitrine après la prise de ZOMIG, 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 souffrent d'autres symptômes ou de signes laissant entrevoir la possibilité d'une diminution du débit sanguin artériel, comme l'infarctus mésentérique ou le syndrome de Raynaud, après l'administration de ZOMIG, afin de déterminer s'ils souffrent d'athérosclérose ou s'ils présentent une prédisposition aux angiospasmes (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions cardiaques et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

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

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

Expérience avant la mise en marché de ZOMIG

Plus de 2500 patients souffrant de migraine ont participé à des essais cliniques contrôlés avant la mise en marché des comprimés ordinaires de ZOMIG, et aucune réaction cardiaque sérieuse ni aucun décès n'ont été signalés. Les essais cliniques contrôlés précédant la mise en marché de ZOMIG pour vaporisation nasale comptaient plus de 1300 patients, et aucune réaction cardiaque sérieuse ni aucun décès n'ont été signalés.

Expérience après la mise en marché de ZOMIG

Des réactions cardiovasculaires sérieuses ont été rapportées en association avec l'utilisation de ZOMIG. 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 rapportés réellement attribuables à ZOMIG ou d'évaluer de façon fiable le rapport de cause à effet dans les cas individuels.

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

Les personnes qui souffrent de migraine peuvent être à risque de subir certains événements vasculaires cérébraux. Les hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des

accidents vasculaires cérébraux et d'autres événements vasculaires cérébraux ont été signalés chez des patients traités par un agoniste des récepteurs 5-HT₁, certains de ces événements ayant entraîné le décès du patient. Dans certains cas, il semble que les événements vasculaires cérébraux se soient produits en premier, l'agoniste ayant été administré selon la fausse hypothèse que les symptômes étaient causés par la migraine, alors que ce n'était pas le cas. Avant de traiter une migraine avec ZOMIG 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 sérieux. Si un patient ne répond pas à la première dose, il faut prendre le temps de revoir le diagnostic avant d'administrer une seconde dose. Précisons que les patients souffrant de migraine peuvent présenter un risque plus élevé de certains événements vasculaires cérébraux (p. ex. un AVC, une hémorragie ou un AIT).

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

L'administration de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ par voie sous-cutanée à des sujets (n = 10) soupçonnés de souffrir de coronaropathie et soumis à une angiographie a entraîné une augmentation de 8 % de la pression artérielle aortique, un accroissement de 18 % de la pression de l'artère pulmonaire et une hausse de 8 % de la résistance vasculaire générale. En outre, quatre sujets ont signalé des douleurs ou de l'oppression thoraciques légères. Trois sujets ont subi une augmentation significative sur le plan clinique de la tension artérielle (deux d'entre eux ont également ressenti des malaises ou des douleurs thoraciques) Les résultats de l'angiogramme diagnostique ont révélé que neuf sujets avaient des artères coronaires normales et qu'un sujet souffrait d'une coronaropathie très légère.

Dans le cadre d'une autre étude portant sur ce même médicament, des patients migraineux (n = 35) n'étant atteints d'aucune maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion myocardique à l'aide de la tomographie par émission de positons tout en recevant une dose sous-cutanée de 1,5 mg de médicament à un moment où ils ne souffraient pas de migraine. On a observé une diminution de la réserve de vasodilatation coronarienne (~10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~20 %) et une diminution du débit sanguin myocardique hyperémié (~10 %) La pertinence de ces résultats en regard de l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ n'est pas connue.

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

Autres réactions apparentées aux angiospasmés : Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent provoquer des réactions angiospastiques autres que des spasmes coronariens. On a rapporté des cas d'ischémie vasculaire périphérique avec des agonistes des récepteurs 5-HT₁ (voir 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 des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT₁. 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 rapportés (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients atteints d'hypertension maîtrisée, il faut administrer ZOMIG 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 ZOMIG. Dans les essais sur la céphalée, on n'a mesuré les signes vitaux que dans une petite étude, dans un seul centre, auprès de malades hospitalisés, et on n'a remarqué aucun effet sur la tension artérielle. Au cours d'une étude portant sur des patients souffrant d'une affection hépatique modérée à grave, 7 patients sur 27 ont affiché une augmentation de 20 à 80 mm Hg de la tension artérielle systolique ou diastolique après l'administration d'une dose de 10 mg de ZOMIG. On a signalé, quoique rarement, des élévations importantes de la tension artérielle générale, y compris une crise hypertensive, chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension qui prenaient un agoniste des récepteurs 5-HT₁. ZOMIG est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pharmacodépendance

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

Troubles endocriniens et métaboliques

Phénylcétonurie : Il faut informer les patients atteints de phénylcétonurie que les comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT contiennent de la phénylalanine (composant de l'aspartame). Chaque comprimé fondant contient 2,81 mg de phénylalanine.

Troubles hépatiques

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

Troubles immunitaires

Des réactions d'hypersensibilité rares (anaphylaxie, réaction anaphylactoïde) peuvent se produire chez les patients auxquels on administre des agonistes des récepteurs 5-HT₁ comme

ZOMIG. 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, ZOMIG ne doit pas être pris par les patients ayant des antécédents de sensibilité à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ (voir Manifestations indésirables sous PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles neurologiques

Il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres troubles neurologiques potentiellement sérieux avant de traiter des céphalées chez des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques. On a signalé, dans de rares cas, que des patients avaient reçu des agonistes des récepteurs 5-HT₁ pour des céphalées graves, et il a été démontré par la suite que ces céphalées étaient le résultat d'une lésion neurologique évolutive. Chez les patients dont le diagnostic de migraine est récent ou chez ceux qui présentent des symptômes atypiques, on devrait réévaluer le diagnostic si aucune réponse n'est observée après la première dose de ZOMIG.

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

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés à l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant par ZOMIG et un ISRS (p. ex. fluoxétine, paroxétine, sertraline) 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. Au nombre des symptômes du syndrome sérotoninergique figurent des changements de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), l'instabilité neurovégétative (p. ex. tachycardie, tension artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles ophtalmologiques

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

contrôle systématique de la fonction ophtalmologique dans des essais cliniques et on n'a formulé aucune recommandation particulière visant le contrôle ophtalmologique. Cependant, les prescripteurs devraient tenir compte de la possibilité d'effets ophtalmologiques à long terme.

Toxicologie préclinique

Pouvoir cancérogène : 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 3000 fois supérieure à celle observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg, et on a constaté une augmentation de la fréquence de l'hyperplasie du follicule thyroïdien et des adénomes bénins. On a démontré que cette situation était imputable à une augmentation de la clairance de la thyroxine causée par le zolmitriptan administré à ces doses, qui entraînait une stimulation chronique de la thyroïde. On n'a remarqué aucun effet sur les types et l'apparition de tumeurs à la dose de 100 mg/kg/jour qui produisait une exposition environ 800 fois plus élevée.

Pouvoir mutagène : Dans le cadre d'un test d'Ames, le zolmitriptan a présenté un pouvoir mutagène pour 2 des 5 souches de *Salmonella typhimurium* testées avec ou sans activation métabolique. Ce pouvoir mutagène ne s'est pas manifesté lors d'un essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères (CHO/HGPRT) La préparation pour vaporisation nasale ne s'est pas révélée mutagène dans deux autres tests d'Ames. Dans des analyses *in vitro* de lymphocytes humains, on a remarqué une clastogénicité avec ou sans activation métabolique. Le zolmitriptan ne s'est pas montré clastogène dans un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris. Les résultats des trois tests du micronoyau réalisés sur la moelle osseuse de rat ont été négatifs pour la préparation pour vaporisation nasale. Un test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris a révélé des augmentations sporadiques des érythrocytes à micronoyaux avec la préparation pour vaporisation nasale, mais les résultats étaient équivoques. Le zolmitriptan n'a pas été génotoxique dans une étude de la synthèse d'ADN non programmée.

Cas particuliers

Grossesse : 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.

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 1200 mg/kg/jour, ce qui équivaut à une exposition totale de 3000 à 5000 fois supérieure à celle qui est observée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 10 mg, on a constaté une légère augmentation de la résorption précoce du fœtus, mais aucun effet sur les malformations fœtales. À la dose de 400 mg/kg/jour chez les rates, qui représente une exposition environ 1100 fois plus élevée, on n'a remarqué aucun effet 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; on n'a par ailleurs remarqué aucune incidence sur le fœtus.

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

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

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

Adolescents (12 à 17 ans) : L'exposition générale à la molécule mère ne diffère pas considérablement chez les adolescents et chez les adultes. Toutefois, l'exposition au métabolite actif est supérieure chez les adolescents (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de ZOMIG chez les patients de 12 à 17 ans. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les adolescents.

Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo menée auprès de 696 adolescents migraineux (âgés de 12 à 17 ans), l'efficacité des comprimés ZOMIG (2,5, 5 et 10 mg) n'a pas été établie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Cas particuliers).

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

Conditions spéciales :

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

Surveillance et tests de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Des réactions cardiaques sérieuses, dont certaines ont été mortelles, sont survenues après l'utilisation d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces réactions sont extrêmement rares, et la plupart d'entre elles ont été observées chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Parmi les réactions signalées, mentionnons les spasmes coronariens, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Expérience provenant d'essais cliniques contrôlés avec ZOMIG (zolmitriptan)

Effets indésirables caractéristiques des agonistes des récepteurs 5-HT₁ : À l'instar des autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, ZOMIG a provoqué des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses. Ces réactions peuvent se produire dans n'importe quelle partie du corps, notamment la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les membres supérieurs. Comme pour d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, on a signalé, dans de très rares cas, de l'angine de poitrine et des infarctus du myocarde.

On a rapporté des élévations passagères de la tension artérielle générale chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension. Très rarement, ces hausses de tension artérielle ont été associées à des 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 rapportés (voir Augmentation de la tension artérielle, sous Troubles cardiovasculaires, sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

EXPÉRIENCE AVEC LE COMPRIMÉ ZOMIG TRADITIONNEL (zolmitriptan)

Innocuité à court terme : Au cours d'essais contrôlés par placebo sur la migraine, 1673 patients ont reçu au moins une dose de ZOMIG. Le tableau 1 présente les effets indésirables qui se sont

produits dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo chez des patients migraineux. On y a indiqué les effets qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % dans tous les groupes recevant 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg de ZOMIG 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 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 effets indésirables semblent liés à la dose, notamment la paresthésie, la sensation de lourdeur ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la mâchoire et la gorge, les étourdissements, la somnolence et possiblement l'asthénie et les nausées.

Tableau 1 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 ZOMIG

	Placebo	Zomig 1 mg	Zomig 2,5 mg	Zomig 5 mg
Nombre de patients	401	163	498	1012
	Fréquence en %			
Symptômes d'origine cardiaque possible :				
Sensations* au cou, à la gorge, à la mâchoire	3,0	6,1	7,0	10,9
Sensations* à la poitrine, au thorax	1,2	1,8	3,4	3,8
Sensations* aux membres supérieurs	0,5	2,4	4,2	4,1
Palpitations	0,7	0	0,2	2,2
Autres systèmes organiques :				
<u>Système nerveux :</u>				
Étourdissements	4,0	5,5	8,4	9,5
Nervosité	0,2	0	1,4	0,7
Somnolence	3,0	4,9	6,0	7,7
Troubles de la pensée	0,5	0	1,2	0,3
Tremblements	0,7	0,6	1,0	0,7
Vertige	0	0	0	1,5
Hyperesthésie	0	0	0,6	1,1
<u>Appareil digestif :</u>				
Diarrhée	0,5	0,6	1,0	0,6
Sécheresse de la bouche	1,7	4,9	3,2	3,2
Dyspepsie	0,5	3,1	1,6	1,0
Dysphagie	0	0	0	1,8
Nausées	3,7	3,7	9,0	6,2
Vomissements	2,5	0,6	1,4	1,5
<u>Divers :</u>				
Asthénie	3,2	4,9	3,2	8,8
Sensations* aux membres (supérieurs et inférieurs)	0,7	0,6	0,4	1,6
Sensations* aux membres (inférieurs)	0,7	1,2	0,4	1,8

	Placebo	Zomig 1 mg	Zomig 2,5 mg	Zomig 5 mg
Nombre de patients	401	163	498	1012
	Fréquence en %			
Sensations* (endroit non précisé)	5,2	4,9	5,8	9,2
Douleur abdominale	1,7	1,2	0,6	1,3
Réaction aggravée	1,0	1,2	1,0	0,7
Sensations* à la tête, au visage	1,7	6,7	8,6	10,9
Myalgie	0,2	0	0,2	1,3
Myasthénie	0,2	0	0,6	1,9
Dyspnée	0,2	0,6	0,2	1,2
Rhinite	0,2	1,2	1,2	0,9
Transpiration accrue	1,2	0	1,6	2,5
Altération du goût	0,5	2,5	0,6	0,7

* Ce terme englobe les effets indésirables ressentis sous forme de douleur, de malaise, de pression, de lourdeur, d'oppression, de sensation de chaleur ou de brûlure, de picotements et de paresthésie.

ZOMIG est généralement bien toléré. Pour toutes les doses, la plupart des effets indésirables étaient faibles ou modérés ainsi que transitoires et résolutifs. 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 2058) 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 ZOMIG ou d'une dose initiale de 5 mg, suivie d'une deuxième dose de 5 mg au besoin (5 mg + 5 mg). Les effets indésirables les plus fréquents (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 ZOMIG et ces effets ne peut être déterminé avec certitude (*voir la note de bas de page du tableau 1). L'innocuité à long terme de la dose de 2,5 mg n'a pas été évaluée dans cette étude.

Autres réactions : Dans les paragraphes qui suivent, on présente la fréquence des réactions indésirables signalées moins couramment. Étant donné que les rapports portent notamment sur des réactions observées dans des études ouvertes et non contrôlées, le lien de causalité entre ZOMIG et ces réactions ne peut être déterminé avec certitude. Qui plus est, la variabilité associée à la notation des réactions indésirables, la terminologie employée pour décrire ces

réactions, etc. limitent la valeur des estimations quantitatives de fréquence qui sont présentées. La fréquence des réactions est calculée en divisant le nombre de patients qui ont utilisé ZOMIG (n = 4027) et qui ont signalé une réaction par le nombre total de patients auxquels on a administré ZOMIG. Toutes les réactions signalées sont précisées, sauf celles qui figurent déjà au tableau précédent, celles qui sont trop générales pour être utiles et celles qui ne sont raisonnablement pas associées à l'utilisation du médicament. De plus, les réactions ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentées en ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables peu fréquents sont ceux qui sont survenus dans une plage variant de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000, tandis que les effets indésirables rares sont survenus chez moins de 1 patient sur 1000.

Sensation atypique : L'hyperesthésie était peu fréquente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EXPÉRIENCE PROVENANT D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS AVEC ZOMIG RAPIMELT (zolmitriptan)

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

OBSERVATIONS TIRÉES D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS SUR ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE (zolmitriptan)

Innocuité liée à un traitement aigu : Chez les 1383 patients ayant traité 3398 crises au moyen du vaporisateur nasal de zolmitriptan dans le cadre d'un essai à l'insu contrôlé par placebo, les taux d'abandons associés aux effets indésirables ont été faibles, soit de 1,3 % (5 mg), 0 % (2,5 mg), 0,8 % (1 mg) et 0,4 % (placebo). Aucun des retraits n'a été causé par une réaction sérieuse. Un patient a été retiré en raison d'anomalies à l'ECG par rapport aux données initiales, qui ont été découvertes fortuitement 23 jours après la dernière dose de ZOMIG pour vaporisation nasale. Les effets indésirables survenus le plus fréquemment au cours des essais cliniques sur ZOMIG pour vaporisation nasale étaient un goût inhabituel, une paresthésie, une hyperesthésie et des étourdissements. Le Tableau 2 présente une liste des effets indésirables qui sont survenus chez 1 % ou plus des 1383 patients dans les groupes ayant pris les comprimés à 2,5 mg, le placebo, et les doses pour vaporisation nasale de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg dans le cadre de l'essai clinique contrôlé.

Tableau 2. Effets indésirables survenus lors d'une étude contrôlée par placebo à une fréquence de ≥ 1 % dans l'un ou l'autre des groupes ayant pris ZOMIG pour vaporisation nasale, selon le système organique

Appareil / Système et effet indésirable (définitions de COSTART) ^a	Comprimé* 2,5 mg (n = 233)	Pourcentage de patients			
		Placebo ^b (n = 228)	ZOMIG pour vaporisation nasale		
			1,0 mg (n = 238)	2,5 mg (n = 224)	5,0 mg (n = 236)
Symptômes d'origine cardiaque possibles					
Douleur, gorge	1,3 %	0,4 %	0,0 %	2,7 %	2,1 %
Pression, gorge	0,9 %	0,0 %	0,4 %	0,0 %	1,3 %
Serrement, gorge	1,3 %	0,9 %	1,3 %	0,4 %	1,7 %
Serrement, cou	1,3 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %
Serrement, poitrine	1,3 %	0,0 %	0,8 %	0,4 %	0,8 %
Palpitations	1,3 %	0,4 %	1,7 %	1,3 %	0,0 %
CORPS / ABDOMEN					
Douleur abdominale	0,4 %	0,9 %	1,7 %	1,3 %	0,8 %
CORPS / GÉNÉRAL					
Asthénie	2,1 %	0,4 %	0,4 %	0,9 %	2,1 %
Lourdeur, autre	1,7 %	0,0 %	0,0 %	0,9 %	0,0 %
Douleur locale précise	0,0 %	0,4 %	1,7 %	0,9 %	2,5 %
Réaction d'aggravation ^c	0,0 %	2,2 %	0,4 %	0,9 %	2,1 %
APPAREIL DIGESTIF					
Sécheresse de la bouche	1,3 %	0,0 %	1,7 %	2,2 %	1,3 %
Nausées	1,3 %	0,9 %	1,3 %	0,9 %	1,7 %
SYSTÈME NERVEUX / SNC					
Étourdissements	1,7 %	3,5 %	2,9 %	0,4 %	0,0 %
Insomnie	0,0 %	0,0 %	1,3 %	1,3 %	0,9 %
Somnolence	0,4 %	1,3 %	0,8 %	0,4 %	1,7 %
SYSTÈME NERVEUX / GÉNÉRAL					
Hyperesthésie	0,9 %	0,0 %	0,8 %	0,4 %	2,1 %
Hypoesthésie	1,3 %	0,4 %	0,4 %	0,9 %	0,8 %
SYSTÈME NERVEUX / SNP					
Paresthésie	4,3 %	3,9 %	4,2 %	3,1 %	5,9 %
Sensation de chaleur	2,1 %	2,2 %	0,4 %	0,9 %	0,0 %
APPAREIL RESPIRATOIRE					
Trouble ou malaise au niveau des fosses nasales	0,9 %	1,3 %	2,1 %	0,9 %	1,3 %
Organes des sens					
Goût inhabituel	1,3 %	3,1 %	7,6 %	13,4 %	16,9 %

^a Un patient peut avoir présenté plus d'un effet indésirable.

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

^c Les effets signalés sous cette rubrique comprennent un accroissement des nausées et un accroissement de la céphalée.

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

Effets indésirables locaux : Des 922 patients utilisant comme traitement actif un vaporisateur nasal de zolmitriptan pour traiter 2311 crises dans le cadre de l'étude clinique contrôlée,

environ 3 % ont remarqué une irritation ou une douleur au point d'administration. Les effets indésirables de quelque type que ce soit perçus dans le rhinopharynx (pouvant comprendre les effets généraux des triptans) ont été graves chez 1 % des patients et environ 60 % d'entre elles se sont résorbés en 1 heure.

Le profil d'effets indésirables observé avec ZOMIG pour vaporisation nasale est semblable à celui qui est associé aux comprimés ordinaires ZOMIG et aux comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT, sauf en ce qui concerne les réactions locales liées à l'administration par voie nasale.

Résultats généraux issus des études cliniques

Dans un regroupement de 51 études ouvertes et contrôlées par placebo, les effets 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 souffrant de migraine ont été traités par ZOMIG, ZOMIG RAPIMELT ou ZOMIG pour vaporisation nasale. Les réactions ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme et présentées en ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables courants (fréquents) sont ceux qui sont survenus dans une plage variant de 1 patient sur 10 à 1 patient sur 100, tandis que les effets indésirables peu courants (peu fréquents) sont ceux qui sont survenus dans une plage variant de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000.

Troubles cardiaques : la tachycardie était peu courante

Troubles du système nerveux : les céphalées étaient courantes

Troubles respiratoires : l'épistaxis était courante avec ZOMIG pour vaporisation nasale uniquement

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

Des sensations de lourdeur, de serrement, de douleur et de pression dans la gorge, le cou, les membres ou la poitrine sont survenues couramment, à une fréquence semblable à celle notée aux tableaux 1 et 2.

Cas particuliers

Adolescents (12 à 17 ans)

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés lors d'une étude randomisée et contrôlée par placebo auprès de 696 adolescents migraineux âgés de 12 à 17 ans (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Tableau 3 Effets indésirables survenus dans une étude contrôlée par placebo auprès d'adolescents, signalés par ≥ 1 % des patients traités par ZOMIG

Appareil/Système et effet indésirable (définitions de COSTART) ^a	Pourcentage de patients			
	Placebo (n = 176)	ZOMIG		
		2,5 mg (n = 171)	5 mg (n = 174)	10 mg (n = 178)
Cardiovasculaire				
Vasodilatation	0,6	0	2,9	3,9
Palpitation	0	0	1,1	0
Corps entier				
Oppression	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
Céphalée	0	1,2	2,9	1,1
Malaise	0	0	2,3	0,6
Pression	0	1,8	0,6	0,6
Rigidité	0	0	0,6	2,8
Lourdeur	1,1	0,6	0	1,1
Digestif				
Nausée	1,1	5,8	2,9	7,9
Vomissement	1,1	0,6	1,7	4,5
Sécheresse buccale	0,6	1,8	1,1	1,1
Système nerveux				
Étourdissement	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
Tremblement	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
Musculo-squelettique				
Myalgie	0	0	1,1	0,6
Peau et annexes cutanées				
Sudation	0	0	0	1,7
Sens				
Douleur oculaire	0	0,6	1,1	0,6
Amblyopie	0	0	0	1,1

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sur ZOMIG, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités avec ZOMIG un peu partout dans

le monde, après sa mise en marché. Il n'y a pas suffisamment de données pour déterminer l'incidence réelle de ces manifestations ou le lien de causalité.

Des effets indésirables graves suite à la prise de comprimés par voie orale ZOMIG ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Ces effets sont extrêmement rares et la majorité se sont produits chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs de coronaropathie. Ces effets incluaient le spasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, on a rapporté de rares cas d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes et de 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 inclut 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L'administration de ZOMIG avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ chez les migraineux n'a pas fait l'objet d'études. Puisque le risque accru de spasmes coronariens est théoriquement possible avec l'administration concomitante d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁, la prise de l'un de ces médicaments dans les 24 heures qui suivent la prise de l'autre est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Chez un nombre limité de sujets ayant reçu deux fois par jour pendant une semaine 150 mg de moclobémide, un inhibiteur spécifique de la MAO-A, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) du zolmitriptan ont augmenté d'environ 26 % tandis que l'ASC et la C_{max} du métabolite N-desméthyl actif ont triplé. L'administration de sélégiline, un inhibiteur sélectif de la MAO-B, à raison de 10 mg par

jour pendant une semaine, n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du zolmitriptan et du métabolite N-desméthyl actif. La spécificité de la sélégiline diminue avec l'augmentation de la dose et varie d'un patient à l'autre. Par conséquent, l'administration conjointe de zolmitriptan chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

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

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

Un prétraitement de quatre semaines par la fluoxétine administrée par voie orale (20 mg/jour) n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique et les effets de ZOMIG sur la tension artérielle. Les effets du zolmitriptan sur le métabolisme de la fluoxétine n'ont pas été évalués.

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

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

Xylométazoline : Une étude *in vivo* d'interaction médicamenteuse portant sur ZOMIG pour vaporisation nasale a révélé qu'une vaporisation (dose de 100 µL) de xylométazoline (0,1 % p/v), un décongestionnant, administrée 30 minutes avant une dose nasale de 5 mg de zolmitriptan n'altérerait pas la pharmacocinétique de ce dernier.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les généralisations suivantes s'appliquent à toutes les formulations posologiques de ZOMIG.

ZOMIG (zolmitriptan) n'est recommandé que pour le traitement aigu des crises de migraine. ZOMIG ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée de ZOMIG est de 2,5 mg (voir les formes pharmaceutiques individuelles sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

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

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

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

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

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

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

COMPRIMÉS TRADITIONNELS ZOMIG

Adultes : Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de ZOMIG s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. On peut obtenir une dose de 1 mg environ en séparant en deux le comprimé à 2,5 mg.

Des essais cliniques contrôlés ont révélé que les doses uniques de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg de ZOMIG (comprimés ordinaires) sont efficaces dans le traitement aigu de la migraine. La seule comparaison directe des doses de 2,5 et de 5 mg a montré que la dose de 5 mg de ZOMIG apportait peu d'avantages additionnels et entraînait plus d'effets secondaires (voir le tableau 1 sous EFFETS INDÉSIRABLES, ainsi que le tableau 4 sous ÉTUDES CLINIQUES – Partie II).

COMPRIMÉS FONDANTS ZOMIG RAPIMELT

Adultes : Chez l'adulte, la dose unique minimale efficace de ZOMIG s'établit à 1 mg. La dose unique recommandée est de 2,5 mg. **Le comprimé fondant ZOMIG RAPIMELT à 2,5 mg ne peut être séparé en deux pour obtenir une dose approximative de 1 mg.**

Quand on place le comprimé fondant ZOMIG RAPIMELT sur la langue, il se dissout rapidement et est avalé avec la salive. Les comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT sont utiles pour traiter une crise de migraine dès le début, surtout quand il n'y a pas d'eau à proximité. Cette préparation est aussi utile pour les patients qui ont des nausées et sont incapables de boire quoi que ce soit pendant une migraine, ou encore pour les patients qui n'aiment pas avaler des comprimés traditionnels.

ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE

Adultes : Comme il est indiqué pour les comprimés ordinaires ZOMIG et les comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT, la dose initiale recommandée pour ZOMIG en vaporisation nasale est de 2,5 mg. Chez les patients auxquels la dose de 2,5 mg ne procure pas une efficacité optimale, une dose de 5 mg est recommandée.

Dans un essai clinique contrôlé, des doses uniques de 0,5, de 1,0, de 2,5 et de 5,0 mg de ZOMIG pour vaporisation nasale se sont révélées efficaces dans le traitement aigu de la migraine (voir le tableau 7 sous ESSAIS CLINIQUES – Partie II). La dose de 5 mg en vaporisation nasale a procuré un soulagement de la douleur significativement supérieur à celui du comprimé oral de 2,5 mg (résultat observé après 15, 30, 45, 60 et 120 minutes). La dose de 2,5 mg de ZOMIG pour vaporisation nasale n'a pas été plus bénéfique que la dose du comprimé oral de 2,5 mg.

ZOMIG pour vaporisation nasale est administré en une dose unique dans une narine. Le vaporisateur nasal constitue une solution de rechange non orale aux comprimés traditionnels et aux comprimés fondants pour l'administration de zolmitriptan.

Administration

COMPRIMÉS TRADITIONNELS ZOMIG

On doit avaler le comprimé avec de l'eau.

COMPRIMÉS FONDANTS ZOMIG RAPIMELT

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

ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE

Il faut administrer la dose dans une seule narine. Le vaporisateur nasal ZOMIG est un dispositif à dose unique et ne doit pas être amorcé. On doit dire aux patients de lire le mode d'emploi du vaporisateur nasal dans la notice avant l'administration du médicament.

SURDOSAGE

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

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action et pharmacodynamique

ZOMIG (zolmitriptan) est un agoniste sélectif des récepteurs hydroxy-5-tryptamine (5-HT_{1B/1D}). Il présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Le zolmitriptan montre une affinité peu importante (mesurée par dosage de radioligands) pour les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄; adrénergiques alpha₁, alpha₂ ou bêta₁; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques₁ ou dopaminergiques₂; son effet pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime. Le métabolite N-desméthyl du zolmitriptan 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, substance P et peptide lié au gène de la calcitonine]. On estime que l'activité du zolmitriptan dans le traitement de la migraine est attribuable à ses effets agonistes sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} des vaisseaux sanguins intracrâniens, y compris les anastomoses artério-veineuses, ainsi que sur les nerfs sensitifs du système trigéminal, qui entraînent une vasoconstriction crânienne et une inhibition de la libération des neuropeptides pro-inflammatoires.

Pharmacocinétique

COMPRIMÉS TRADITIONNELS ZOMIG ET COMPRIMÉS FONDANTS ZOMIG RAPIMELT

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

Durant une migraine modérée ou grave, les moyennes de l'ASC₀₋₄ et de la C_{max} du zolmitriptan ont diminué de 40 % et de 25 % respectivement et le t_{max} moyen a été retardé de 0,5 heure, et ce, tant chez l'homme que chez la femme, comparativement aux valeurs obtenues chez ces mêmes sujets en dehors des périodes de migraine.

Cinétique plasmatique et sort du médicament : Administré en dose unique à des volontaires sains, le zolmitriptan a présenté une cinétique linéaire pour l'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 1000 ng/L est de 25 %.

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

Métabolisme et excrétion : Le zolmitriptan est éliminé en grande partie par la biotransformation hépatique, suivie d'une excrétion urinaire des métabolites. Les enzymes responsables du métabolisme du zolmitriptan ne sont pas encore complètement définies. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan varie de 2,5 à 3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne du zolmitriptan est de 31,5 mL/min/kg, dont le sixième est attribuable à la clairance rénale. La clairance rénale est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire rénale.

Dans le cadre d'une étude au cours de laquelle on a administré du zolmitriptan radiomarqué par voie orale à des volontaires sains, 64 % et 30 % de la dose de ¹⁴C-zolmitriptan ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement. Environ 8 % de la dose s'est retrouvée dans l'urine sous forme inchangée. L'acide indol-acétique et les métabolites N-oxyde, qui sont inactifs,

représentaient 31 % et 7 % de la dose, respectivement, tandis que le métabolite N-desméthyl actif représentait 4 % de la dose.

La transformation du zolmitriptan en métabolite N-desméthyl actif est telle que la concentration des métabolites constitue environ les deux tiers de celle du zolmitriptan. Comme l'activité du métabolite N-desméthyl sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} est de 2 à 6 fois plus puissante que celle de la molécule mère, la part de l'effet global attribuable au métabolite après l'administration du zolmitriptan peut être fort importante. La demi-vie du métabolite N-desméthyl actif est de 3 heures et le t_{max} est d'environ 2 à 3 heures.

ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE

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

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

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

Distribution : La fixation du zolmitriptan aux protéines plasmatiques est de 25 % pour la plage de concentrations de 10 à 1000 ng/mL. Le volume de distribution apparent moyen (± ET) de la préparation de zolmitriptan pour vaporisation nasale est de 8,3 ± 3,6 L/kg.

Métabolisme et excrétion : Après une administration en vaporisation nasale, la demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan et de son métabolite actif, le N-desméthyl, est de

3 heures environ, ce qui est comparable aux valeurs observées après l'administration de comprimés. Les valeurs de demi-vie étaient semblables pour le zolmitriptan et le métabolite N-desméthyl après une seule administration par voie nasale (1 jour) ou plusieurs (4 jours).

La clairance plasmatique totale moyenne est de 25,9 mL/min/kg, dont le sixième est attribuable à la clairance rénale. Celle-ci est supérieure au débit de filtration glomérulaire, ce qui laisse supposer une sécrétion tubulaire rénale.

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

Cas particuliers

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

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

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

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

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

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

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

Sur 27 patients souffrant d'insuffisance hépatique, sept (4 atteints d'une maladie du foie modérée et 3 d'une grave maladie du foie) ont connu une augmentation de 20 à 80 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 souffrant d'une maladie du foie modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Il faut conserver les comprimés ZOMIG, les comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT et ZOMIG pour vaporisation nasale à la température ambiante entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

Les comprimés traditionnels ZOMIG à 2,5 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et pelliculés. Un «Z» est gravé sur un côté du comprimé. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 3 et de 6 comprimés.

Non enrobés, les comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT à 2,5 mg sont blancs et ronds. Un «Z» est gravé sur un côté biseauté du comprimé. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 2 et de 6 comprimés.

ZOMIG pour vaporisation nasale est offert en vaporisateur à dose unique de 2,5 mg ou de 5 mg de zolmitriptan. Le vaporisateur nasal est conditionné dans un emballage en carton et consiste en un dispositif bleu en plastique, doté d'un capuchon protecteur gris où est inscrite la dose

nominale. Les patients ne doivent enlever le capuchon protecteur gris qu'au moment de l'administration. Le dispositif d'administration ZOMIG pour vaporisation nasale est placé dans une narine et actionné pour libérer une dose unique. Il faut ensuite se débarrasser du vaporisateur. Il faut dire aux patients de prendre garde de vaporiser la préparation dans les yeux. ZOMIG pour vaporisation nasale est présenté en boîtes de 6 dispositifs à dose unique.

Composition

Comprimés traditionnels ZOMIG

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 400 et 8000, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

ZOMIG RAPIMELT

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

ZOMIG pour vaporisation nasale

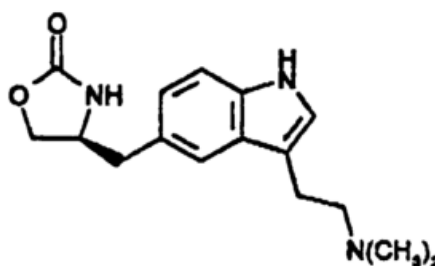
Ingrédients non médicinaux : acide citrique, phosphate disodique (dodécahydraté ou dihydraté), eau purifiée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	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 ₃ O ₂ et 287,36
Formule développée :	



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

ESSAIS CLINIQUES

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

COMPRIMÉ TRADITIONNEL ZOMIG

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

Le tableau 4 présente les résultats relatifs à l'efficacité du comprimé traditionnel ZOMIG 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) deux heures après le traitement (soit le principal paramètre d'évaluation de l'étude) était de beaucoup supérieur chez les patients auxquels on avait administré ZOMIG, quelle que soit la dose, que chez ceux qui avaient pris le placebo. Dans l'étude 3, qui consistait à comparer directement les doses de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg, on a observé une proportion statistiquement plus grande de patients qui ont vu leur céphalée soulagée après 2 heures dans les groupes ayant pris des doses plus élevées (2,5 ou 5 mg) que dans le groupe ayant pris la dose de 1 mg seulement. On n'a remarqué aucune différence statistiquement significative entre les groupes qui ont pris des doses de 2,5 et de 5 mg en ce qui concerne le soulagement de la douleur (1/0) après 2 heures, principal paramètre d'évaluation, ou à tout autre moment où l'on a mesuré l'effet.

Tableau 4. Pourcentage de patients ayant connu un soulagement de la douleur (1/0)[♦] 2 heures après la dose - Population selon l'intention de traiter

Étude	Nombre d'heures après la prise	Placebo	ZOMIG en comprimés ordinaires (mg)		
			1	2,5	5
		%	%	%	%
1	2	15 (n = 20)	27 (n = 22)	-	62 [†] (n = 21)
2	2	21 (n = 99)	-	-	61 (N=213)
3	2	32 (n = 140)	50 [†] (n = 141)	63 ^{†**} (n = 298)	65 ^{†**} (n = 280)
4	2	44 (n = 56)	-	-	59 ^B (n = 498)
5	2	36 (n = 101)	-	62 [†] (n = 200)	-

* p ≤ 0,05 par comparaison au placebo

** p ≤ 0,01 par comparaison à 1 mg

† p ≤ 0,01 par comparaison au placebo

- = N'a pas fait l'objet de l'étude

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

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

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

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

Dans une étude ouverte visant à évaluer l'innocuité du médicament à long terme, les patients ont traité de multiples migraines en prenant des doses de 5 mg de zolmitriptan durant une

période pouvant aller jusqu'à 1 an. Au total, 31 579 crises de migraine ont été traitées pendant l'étude (le nombre moyen de céphalées traitées par patient s'élevait à 15) Une analyse des patients qui ont traité au moins 30 crises de migraine d'intensité modérée ou grave (n = 233) donne à penser que le taux de réponse de la céphalée après 2 heures se maintient lorsqu'on fait un usage répété du zolmitriptan.

ZOMIG RAPIMELT

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

Un pourcentage nettement plus élevé de patients traités avec ZOMIG RAPIMELT ont connu le soulagement de leur céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise initiale du médicament (principal paramètre d'évaluation, voir le tableau 5) par comparaison aux patients traités avec le placebo. De même, la réponse de la céphalée mesurée 30 minutes, 1 heure et 4 heures après la prise a été statistiquement plus importante dans le groupe ZOMIG RAPIMELT que dans le groupe placebo.

Tableau 5. Pourcentage de patients ayant eu une réponse de la céphalée* 2 heures après la dose, mesurée par groupe de traitement (population selon l'intention de traiter)

Groupe ZOMIG RAPIMELT		Groupe placebo		Comparaison statistique entre ZOMIG RAPIMELT et le placebo
N	Réponse de la céphalée N (%) ^a	N	Réponse de la céphalée N (%) ^a	Valeur p
220	138 (63)	236	53 (22)	< 0,0001

^a Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients (population selon l'intention de traiter) pour qui des données étaient disponibles 2 heures après une crise.

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

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

L'évaluation du nombre de patients qui n'avaient plus de douleur après avoir traité une crise migraineuse a révélé que 2 heures après la dose, la douleur avait disparu chez 27 % des patients

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

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

L'efficacité et la tolérabilité des comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT à 2,5 mg dans le traitement aigu de la migraine chez des adultes ont été évaluées au cours d'une deuxième étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles. Au total, 565 patients [85 % de sexe féminin; 85 % de race blanche; âge moyen de 41 ans (18 - 65)] ont été randomisés pour prendre le zolmitriptan ($n = 281$) ou un placebo ($n = 284$) et ont consommé au moins une dose du médicament à l'étude. On a demandé à chaque patient de traiter deux migraines séparées d'intensité légère, modérée ou grave avec le médicament à double insu. Pour chacune des migraines, si le soulagement obtenu 2 heures après la prise n'était pas satisfaisant, le patient pouvait prendre une deuxième dose ou un médicament de dépannage. Le paramètre principal était le taux général de soulagement de la douleur de deux crises migraineuses 2 heures après la prise. Le soulagement de la douleur était défini comme une atténuation de la douleur, passant de légère, modérée ou intense à nulle à l'évaluation (2 heures après l'administration de la dose). Une proportion statistiquement significative de patients traités avec ZOMIG RAPIMELT ont connu le soulagement de leur céphalée dans les 2 heures qui ont suivi la prise du médicament (voir le tableau 6) par comparaison aux patients traités avec le placebo.

Tableau 6 Soulagement de la douleur* 2 heures après l'administration de la dose, par groupe de traitement (population selon l'intention de traiter)

Migraine	Groupe ZOMIG RAPIMELT		Groupe placebo		Comparaison statistique entre ZOMIG RAPIMELT et le placebo
	n	Soulagement complet n (%) ^a	n	Soulagement complet n (%) ^a	valeur p
Total ^b	526	211 (40)	524	104 (20)	< 0,001
1 ^{re} crise ^c	278	114 (41)	282	55 (20)	Non analysée ^c
2 ^e crise ^c	248	97 (39)	242	49 (20)	Non analysée ^c

a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de crises (n) dans la population selon l'intention de traiter pour laquelle les données étaient disponibles 2 heures après la prise.

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

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

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

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

Le taux de patients ayant pris une autre dose de médicament était supérieur dans le groupe placebo pour les deux crises, comparativement au groupe de traitement sous ZOMIG

RAPIMELT, et le délai avant la deuxième prise était significativement plus court sur le plan statistique dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Les patients qui ont traité leur migraine avec ZOMIG RAPIMELT étaient plus susceptibles de voir leurs symptômes de nausées, de photophobie et de phonophobie soulagés au temps de mesure du paramètre primaire que les patients qui prenaient le placebo.

ZOMIG pour vaporisation nasale

Dans une étude de détermination de la dose portant sur des doses allant jusqu'à 5 mg, l'efficacité de ZOMIG pour vaporisation nasale dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura a été démontrée dans un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo, chez des patients en clinique externe, ayant subi de multiples crises.

Les patients devaient traiter une céphalée d'intensité modérée à grave. La réponse de la céphalée au médicament, définie comme une diminution de l'intensité de la douleur de grave ou modérée à faible ou nulle, a été évaluée 15, 30 et 45 minutes ainsi que 1, 2 et 4 heures après la prise du médicament. Les proportions de patients exempts de douleur ont également été mesurées. Une dose de médicament de dépannage a été permise de 4 à 24 heures après le traitement initial pour traiter des céphalées tenaces ou récidivantes.

Des 1372 patients traités durant l'étude, 83 % étaient de sexe féminin et 99 % étaient de race blanche; leur âge moyen était de 40,6 ans (écart : 18 à 65 ans).

Il y avait une différence statistiquement significative dans le taux de soulagement de la céphalée à deux heures entre ZOMIG pour vaporisation nasale à toutes les doses et le placebo. La proportion de patients ayant obtenu une réponse deux heures était plus élevée dans les groupes recevant les doses plus fortes (voir le tableau 7).

Tableau 7. Pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de leur céphalée après 2 heures.

Nombre d'heures après la prise	Placebo	ZOMIG en comprimés	ZOMIG pour vaporisation nasale			
	%	2,5	0,5	1,0	2,5	5,0
		%	%	%	%	%
2	30,6 (N = 389)	61,3 (N = 400)	41,5* (N = 398)	54,8* (N = 427)	58,6* (N = 408)	70,3*# (N = 427)

* $p < 0,001$ vs placebo

$p < 0,05$ vs zolmitriptan par voie orale

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

Études sur la biodisponibilité comparative

Il a été déterminé que les comprimés fondants ZOMIG RAPIMELT étaient bioéquivalents aux comprimés ordinaires, quant à l'ASC et à la C_{max} du zolmitriptan et de son métabolite actif (183C91). Par rapport aux comprimés ordinaires, l'intervalle avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales avec les comprimés ZOMIG RAPIMELT est semblable pour le métabolite actif (183C91), mais peut être plus long pour le zolmitriptan en comprimés fondants. Dans une étude de pharmacologie clinique visant à comparer les deux préparations, le t_{max} du métabolite actif 183C91 allait de 0,75 à 5 heures (médiane, 3,0 heures) pour les comprimés ordinaires et de 1 à 6 heures (médiane, 3,0 heures) pour les comprimés fondants; quant au t_{max} du zolmitriptan, il allait de 0,5 à 3 heures (médiane, 1,5 heure) pour les comprimés ordinaires et de 0,6 à 5 heures (médiane, 3,0 heures) pour les comprimés fondants. Toutefois, les concentrations plasmatiques de zolmitriptan étaient semblables pour les deux préparations, jusqu'à 45 minutes après la dose.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

in vitro : Les études sur la spécificité des récepteurs à partir de dosages de radioligands et de tests sur des tissus intacts isolés ont révélé que le zolmitriptan est un agoniste partiel et sélectif des récepteurs 5-HT₁ 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-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄; adrénergiques alpha₁, alpha₂ et bêta₁; histaminiques H₁ et H₂; muscariniques ainsi que dopaminergiques₁ ou dopaminergiques₂; son activité pharmacologique sur ces mêmes récepteurs est minime.

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

À des doses plus élevées (> 100 µg/kg), le zolmitriptan a entraîné certains effets cardiovasculaires généraux (notamment des augmentations irrégulières et peu liées à la dose de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez les animaux conscients). Ces effets généraux étaient propres à l'espèce et modifiés par l'anesthésie. À l'exception de son action de vasoconstriction sélective sur les réseaux vasculaires alimentés par l'artère carotide, le

zolmitriptan avait peu ou pas d'effet, aux doses allant jusqu'à 1 mg/kg, sur les autres réseaux vasculaires généraux importants, y compris les circulations coronarienne et pulmonaire. Par ailleurs, ce n'est que sur le système vasculaire rénal du chien que le zolmitriptan provoquait 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 Partie I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Ce métabolite présentait la même spécificité pharmacologique que la molécule mère, mais son activité sur les récepteurs 5-HT_{1D} était de deux à six fois plus puissante. Le profil cardiovasculaire du métabolite était, qualitativement, le même que celui du zolmitriptan.

Pharmacocinétique

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

Les études précliniques menées chez le rat, le lapin et le singe cynomolgus ont montré que l'élimination du zolmitriptan après administration nasale est semblable à celle qui suit l'administration orale. Après l'administration de zolmitriptan par voie orale, 65 % et 30 % de la

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

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

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

La distribution tissulaire du zolmitriptan a fait l'objet d'analyse chez les rats mâles albinos et pigmentés. Les niveaux les plus élevés de distribution ont été observés dans le foie, le rein et les tissus glandulaires. On a remarqué un passage minime de la barrière hémato-encéphalique. La substance radiomarquée liée au médicament a été rapidement éliminée. Les niveaux de radioactivité dans le tissu des rats albinos et des rats pigmentés étaient comparables, à tous les points d'évaluation, sauf dans l'œil, où l'on a enregistré des concentrations plus élevées chez les rats pigmentés, ce qui indique une association avec la mélanine. Dans une étude portant sur des rats pigmentés, au cours de laquelle on leur a administré une dose orale unique de 10 mg/kg de zolmitriptan radiomarqué, la radioactivité dans l'œil était observable jusqu'à 7 jours (soit au moment de la dernière évaluation) après l'administration du médicament, et elle se situait toujours à 75 % de la valeur mesurée 4 heures après l'administration.

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

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Au cours d'études comportant une administration orale aiguë, la dose létale approximative de zolmitriptan était de 1000 mg/kg chez la souris et de 1000 à 1500 mg/kg chez le rat. Même si l'exposition n'a pas été mesurée, la dose létale orale approximative du zolmitriptan, chez les rongeurs, est environ 20 000 fois supérieure à la dose habituelle de 2,5 mg administrée chez l'être humain. La dose létale intraveineuse approximative était de 50 à 100 mg/kg. Les animaux sont morts sans signes avant-coureurs.

Toxicité à long terme

Des études portant sur l'administration de doses répétées à des rats (jusqu'à 1000 mg/kg/jour) et à des chiens (jusqu'à 100 mg/kg/jour) ont révélé une faible toxicité hormis les signes cliniques associés à une exagération de l'action pharmacologique de cette classe de médicament. Les facteurs limitant la dose étaient les suivants : chez les rats, morts sporadiques après l'administration de la dose la plus élevée; chez les chiens, changements cliniques et modifications du comportement, qu'on croit imputables aux perturbations créées dans les voies de conduction du système nerveux central, régulées par les récepteurs 5-HT_{1D}. Les détails de chaque étude figurent dans le tableau 8.

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

Tableau 8. Toxicité à long terme

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

TYPE	ÉTUDE	ESPÈCE	Nombre par GROUPE M/F	DOSE mg/kg/jour	OBSERVATIONS
Toxicité après 12 mois	Dose orale quotidienne	Chien Beagle	4/4 Groupes 2+3 6/6 Groupes 1+4	0, 5, 25, 100	Signes cliniques à toutes les doses. On a sacrifié un mâle qui avait reçu une dose de 5 mg et un autre auquel on avait administré une dose de 25 mg en raison de leur agressivité. Un mâle qui avait reçu une dose de 100 mg est mort le 280 ^e jour. Aucun effet toxique à la dose de 25 mg/kg/jour.
Administration par voie nasale					
Toxicité après 1 mois	Dose nasale quotidienne	Rat	40/40	0, 18, 36, 72	Signes cliniques associés à toutes les doses. Rhinite mineure chez les mâles et les femelles recevant une forte dose et les mâles recevant une dose intermédiaire. Rhinopharyngite chez les mâles et les femelles recevant une forte dose. Dose sans effet observable : 18 mg/kg/jour.
Toxicité après 1 mois	Dose nasale quotidienne	Rat	20/20 Groupe 1 10/10 Groupes 2+3	0, 72	Traitement bien toléré. Une rhinite et une rhinopharyngite de gravité minimale à légère ont été observées, les effets histopathologiques étant réversibles.
Toxicité après 6 mois	Dose nasale quotidienne	Rat	30/30 Groupes 1+5 20/20 Groupes 2+3+4	0, 6, 18, 72	Le traitement a été bien toléré et il n'y a eu aucune observation histopathologique attribuable au schéma posologique ou au vaporisateur nasal.
Toxicité après 1 mois	Dose nasale 3 fois/jour	Singe	6/6 Groupes 1+4 3/3 Groupes 2+3	0, 15, 30	Aucune altération associée évoquant un pouvoir d'irritation locale ou une toxicité générale manifeste.
Toxicité après 1 mois	Dose nasale jusqu'à 8 fois/jour	Singe	3/3 Groupes 1+2+3	0, 16, 32, 64	Une exposition générale a été démontrée à toutes les doses et aucun signe de toxicité générale ou d'irritation locale n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Becker WJ, Lee D. Zolmitriptan nasal spray is effective, fast-acting and well tolerated during both short- and long-term treatment. *Cephalalgia* 2001;21(4):271.
2. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Farkkila M. Speed of Onset and Efficacy of Zolmitriptan Nasal Spray in the Acute Treatment of Migraine. *CNS Drugs* 2003; 17 (9): 653-667.
3. Dowson AJ. 311C90: patient profiles and typical case histories of migraine management. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S29-S33.
4. Dowson AJ. Can oral 311C90, a novel 5-HT_{1D} agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 28-31.
5. Dowson AJ, Boes-Hansen, Farkkila AM. Zolmitriptan nasal spray is fast-acting and highly effective in the acute treatment of migraine. In: *The Triptans: Novel Drugs for Migraine*. 10th International Headache Research Seminar, Copenhagen, 1-3 Dec 2000, 2000:Abs.
6. Earl NL. Clinical safety of 311C90: Aggregated data from patients and volunteers to date. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 8-12.
7. Edmeads JG. Extending Therapeutic options? Prospects for the future. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 32-33.
8. Ferrari MD. The clinical effectiveness of 311C90 in the acute treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36 (Suppl 2): 4-7.
9. Ferrari MD. 311C90: Increasing the options for therapy with effective acute antimigraine 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S21-S24.
10. Geraud GE. Evaluation of the long-term safety and efficacy of 311C90 in the treatment of migraine. *European Neurology* 1996; 36(Suppl 2): 24-27.
11. Goadsby PJ, Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cats is blocked by the serotonin (5-HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994; 34:394-399.
12. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5-HT)_{1B/1D} receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraines? *Pain* 1996; 67(2/3): 355-359.
13. Kemp J, Yates R. Zolmitriptan nasal spray exhibits rapid and dose-proportional absorption. *Cephalalgia* 2000;21(4):418.

14. Lee D, Purdy A, Charlesworth B, Hughes J. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in mild, moderate and severe migraine: Relationship to timing of dosing. *Cephalalgia* 2001;21(4):419.
15. Loder E, Freitag FG, Adelman J, Pearlman S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21(3): 381-389.
16. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Influence of pH on absorption of zolmitriptan nasal spray and comparison of pharmacokinetics with oral tablet formation. *European Journal of Neurology* 2000;7(Suppl 3):86, Abs P2074.
17. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Pharmacokinetics and tolerability of a zolmitriptan nasal spray formulation after single and multiple doses. *European Journal of Neurology* 2000;7(Suppl):119-120, Abs P3059.
18. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Pharmacokinetics and tolerability of a zolmitriptan nasal spray formulation after single and multiple doses. In: *The Triptans: Novel Drugs for Migraine*. 10th International Headache Research Seminar, Copenhagen, 1-3 Dec 2000, 2000:Abs.
19. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Rapid absorption of zolmitriptan nasal spray and comparison of pharmacokinetics with oral tablet formulation. In: *The Triptans: Novel Drugs for Migraine*. 10th International Headache Research Seminar, Copenhagen, 1-3 Dec 2000, 2000:Abs.
20. Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Rapid, dose-proportional absorption of zolmitriptan nasal spray: Comparison with the oral tablet formulation. *Neurology* 2001;56(8)(Suppl 3):A356-7.
21. Purdy A, Reunanen M, Lee D. High efficacy and tolerability nasal spray extends to long-term treatment of migraine. *Cephalalgia* 2001;21(4):418-9.
22. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkind AH, Kudrow DB, Earl NL. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig 311C90) for the acute treatment of migraine. A double-blind placebo controlled, dose range-finding study. *Neurology* 1997;49:1210-1218.
23. Seaber E, On N, Phillips S, Churchus R, Posner J, Rolan P. The tolerability and pharmacokinetics of the novel antimigraine compound 311C90 in healthy male volunteers. *Brit J of Clin Pharmacol* 1996; 41(2): 141-147.
24. Soerensen J, Bergstrom M, Antoni G, Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Distribution of ¹¹C-zolmitriptan nasal spray assessed by positron emission tomography (PET). *European Journal of Neurology* 2000;7(Suppl):82, Abs P2060.

25. Soerensen J, Bergstrom M, Antoni G, Nairn K, Yates R, Kemp J, Dane A. Distribution of 11-C-zolmitriptan nasal spray assessed by positron emission tomography (PET). In: *The Triptans: Novel Drugs for Migraine*. 10th International Headache Research Seminar, Copenhagen, 1-3 Dec 2000, 2000:Abs.
26. Thomsen LL, Dixon R, Lassen LH, Giboens M, Langemark M, Bendtsen L, Daugaard D, Olesen J. 311C90 (Zolmitriptan), a novel centrally and peripheral acting oral 5-hydroxytryptamine-1D agonist: a comparison of its absorption during a migraine attack and in a migraine-free period. *Cephalalgia* 1996; 16(4): 270-275.
27. Visser WH, Klein K, Cox R, Jones D, Ferrari M. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine. *Neurology* 1996; 46: 522-526.
28. Yates R, Sorensen J, Bergstrom M, Antoni G, Kemp J. Distribution and pharmacokinetics of zolmitriptan following administration by nasal spray. *Cephalalgia* 2001;21(4):417-8.
29. Zagami AS. 311C90: Long-term efficacy and tolerability profile for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S25-S28.

Pr Zomig® et Pr Zomig Rapimelt®
zolmitriptan

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZOMIG et de ZOMIG RAPIMELT, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZOMIG et de ZOMIG RAPIMELT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ATTENTION : Ce médicament a été prescrit uniquement pour VOUS. Seul un médecin est en mesure de déterminer quelles personnes peuvent le prendre en toute sécurité. N'en donnez jamais à une autre personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres, car ce médicament pourrait lui être nocif.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament s'appelle ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT. Seul un médecin peut le prescrire. La décision d'utiliser ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT doit être prise conjointement avec votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux prononcés de maladie cardiaque, ou si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), dites-le à votre médecin. Ce dernier doit d'abord évaluer votre prédisposition aux maladies cardiaques afin de déterminer si ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT vous convient.

RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT

ZOMIG et ZOMIG RAPIMELT appartiennent à une famille de médicaments antimigraineux appelés agonistes des récepteurs 5-HT₁. ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT est utilisé pour soulager la migraine et les symptômes qui y sont associés.

ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT ne doit pas être pris de façon continue pour prévenir les crises de migraine ou en réduire le nombre. Ne prenez ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT qu'au moment où vous souffrez d'une migraine.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

On estime que la migraine est causée par une dilatation des vaisseaux sanguins situés dans la tête. ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT provoque un resserrement des vaisseaux et

soulage la douleur et les autres symptômes associés à la migraine.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Il ne faut pas utiliser ZOMIG/ZOMIG RAPIMELT si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de ZOMIG/ZOMIG RAPIMELT (voir «INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS»);
- vous avez des antécédents, des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;
- vous faites de l'hypertension grave ou non maîtrisée;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 24 heures) un médicament contenant de l'ergotamine ou un agent semblable, ou un autre triptan pour traiter les migraines;
- vous avez un autre type de mal de tête, différent d'une crise de migraine;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 2 dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

INGRÉDIENT MÉDICINAL

Les comprimés ZOMIG et ZOMIG RAPIMELT contiennent 2,5 mg de zolmitriptan comme ingrédient actif.

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS

ZOMIG contient les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et oxyde de fer jaune.

ZOMIG RAPIMELT contient les ingrédients inactifs suivants : aspartame, acide citrique, silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, saveur d'orange et bicarbonate de sodium. Chaque comprimé de 2,5 mg de ZOMIG RAPIMELT contient 2,81 mg de phénylalanine.

FORMES PHARMACEUTIQUES

ZOMIG est offert en comprimés traditionnels à 2,5 mg dans des plaquettes alvéolées de 3 ou 6 comprimés.

ZOMIG RAPIMELT est offert en comprimés fondants à 2,5 mg dans des plaquettes alvéolées de 2 ou 6 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous répondez «OUI» à l'une des questions suivantes ou si vous n'êtes pas certain de la réponse, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT :

- Êtes-vous enceinte, pensez-vous l'être ou essayez-vous de le devenir? Utilisez-vous un moyen de contraception inadéquat? Est-ce que vous allaitez?
- Ressentez-vous ou avez-vous déjà ressenti des douleurs à la poitrine ou de l'oppression thoracique (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au bras), de

l'essoufflement ou des battements cardiaques irréguliers? Souffrez-vous d'angine de poitrine? Avez-vous déjà souffert d'une maladie cardiaque ou vasculaire? Présentez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral?

- Présentez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque : hypertension, taux élevé de cholestérol, tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux prononcés de maladie cardiaque?
- Êtes-vous atteint d'un trouble sanguin appelé phénylcétonurie?
- Présentez-vous des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose?
- Êtes-vous un homme de plus de 40 ans ou une femme ménopausée?
- Faites-vous de l'hypertension?
- Avez-vous déjà été forcé d'arrêter de prendre ce médicament ou tout autre médicament, en raison d'une allergie ou d'un autre problème?
- Prenez-vous un autre médicament contre la migraine qui soit un agoniste des récepteurs 5-HT₁, comme le succinate de sumatriptan, le chlorhydrate de naratriptan, le benzoate de rizatriptan, le malate d'almotriptan ou un médicament contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide?
- Prenez-vous un antidépresseur, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que le chlorhydrate de fluoxétine, le chlorhydrate de sertraline, le malate de fluvoxamine, le chlorhydrate de paroxétine, etc., un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), tel que le chlorhydrate de venlafaxine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà ressenti un engourdissement d'un côté du corps pendant que vous aviez un mal de tête?
- Avez-vous déjà fait de l'épilepsie ou eu des convulsions?
- Avez-vous déjà souffert d'une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Le mal de tête dont vous souffrez actuellement est-il différent de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (pour le traitement de troubles digestifs ou d'ulcères d'estomac) ou un antibiotique de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine)?

Les comprimés ZOMIG contiennent du lactose, une sorte de sucre. Si votre médecin vous a dit que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer le lait ou certains sucres, consultez-le avant de prendre ce médicament.

Utilisation de ZOMIG/ZOMIG RAPIMELT pendant la grossesse :

Ne prenez pas ZOMIG ni ZOMIG RAPIMELT si vous êtes enceinte, pensez l'être ou essayez de le devenir, ou si vous employez un moyen de contraception inadéquat, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné au médecin ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris :

- autres médicaments contre la migraine qui sont des agonistes des récepteurs 5-HT₁ (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan) ou des médicaments contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide;
- antidépresseurs, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que le chlorhydrate de fluoxétine, le chlorhydrate de sertraline, le malate de fluvoxamine, le chlorhydrate de paroxétine, etc., un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), tel que le chlorhydrate de venlafaxine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide;
- médicaments pour traiter les troubles ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine).

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments ou en avez pris récemment, même les médicaments sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DOSE HABITUELLE

Adultes

La dose habituelle est de 2,5 mg ou moins, selon la recommandation du médecin. Pour prendre une dose plus faible, il suffit de séparer le comprimé traditionnel en deux. Par contre, le comprimé fondant ZOMIG RAPIMELT à 2,5 mg ne doit pas être séparé en deux. Il est préférable de prendre la dose prescrite dès que la migraine s'installe, mais on peut également la prendre à n'importe quel stade de la crise. Prenez le comprimé avec de l'eau.

Si l'on utilise un comprimé fondant ZOMIG RAPIMELT, on doit détacher le papier d'aluminium pour exposer le comprimé (il ne faut pas pousser sur le comprimé pour le faire sortir). On doit placer le comprimé ZOMIG RAPIMELT sur la langue, où il sera dissous par la salive. Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé fondant avec de l'eau.

Vous pouvez prendre un deuxième comprimé si le mal de tête réapparaît, mais attendez au moins 2 heures après le premier comprimé. Si la première dose n'a eu aucun effet sur votre

migraine, ne prenez pas une deuxième dose sans consulter d'abord votre médecin.

Ne prenez pas plus de 10 mg par période de 24 heures.

SURDOSAGE

Si vous avez dépassé la dose prescrite par votre médecin, communiquez sans tarder avec lui, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Même si la grande majorité des personnes qui ont pris ZOMIG ou ZOMIG RAPIMELT n'ont pas subi d'effets secondaires importants, vous devez quand même savoir que les effets suivants pourraient se manifester :

Effets secondaires fréquemment signalés avec ZOMIG et ZOMIG RAPIMELT :

- sensation de malaise général
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

ZOMIG peut causer de la somnolence. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines si vous ressentez de la somnolence.

Parmi les autres effets secondaires fréquents figurent :

- douleurs musculaires
- difficulté à avaler
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- douleurs à l'estomac

Les effets secondaires peu fréquents comprennent :

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

Avisez votre médecin à votre prochaine visite si vous éprouvez l'un de ces symptômes.

Les personnes qui souffrent de migraine peuvent courir le risque d'avoir des problèmes vasculaires cérébraux comme une hémorragie cérébrale ou un accident vasculaire cérébral. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments de cette classe, des effets indésirables comme ceux-là ont été rapportés, quoique très rarement, en association avec la prise de zolmitriptan.

Dans de très rares cas, comme avec tout autre médicament de ce type (agonistes des récepteurs 5-HT₁), les effets secondaires suivants ont été signalés :

- spasmes dans les vaisseaux sanguins du cœur

- spasmes dans les vaisseaux sanguins du tube digestif et de la rate avec possibilité d'infarctus

Consultez le tableau suivant pour les mesures à prendre en cas d'effets secondaires graves.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES DE ZOMIG ET DE ZOMIG RAPIMELT : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent (fréquence supérieure ou égale à 1 % mais chez moins de 10 % des patients)			
Battements cardiaques irréguliers		√	
Sensation de douleur, de pression ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire, les bras ou les jambes			√
Picotements, sensation de chaleur, de lourdeur ou de pression			√
Peu fréquent (fréquence supérieure ou égale à 0,1 % mais chez moins de 1 % des patients)			
Fréquence cardiaque rapide		√	
Hausse passagère de la tension artérielle		√	
Rare (fréquence supérieure ou égale à 0,01 % mais chez moins de 0,1 % des patients)			
Essoufflement, respiration sifflante, sensation de palpitations cardiaques, enflure des paupières, du visage ou des lèvres ou encore éruptions cutanées, éruptions cutanées avec démangeaisons, boursofflures ou urticaire ou bien enflure avec liquide dans les tissus corporels			√
Très rare (chez moins de 0,01 % des patients)			
Symptômes de crise cardiaque (douleur thoracique, transpiration, essoufflement)			√
Douleurs abdominales soudaines ou intenses ou diarrhée sanglante			√

Pour tout effet inattendu lors de la prise de ZOMIG/ZOMIG RAPIMELT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants. En effet, ZOMIG et ZOMIG RAPIMELT peuvent être nocifs pour les enfants. Rangez votre médicament à une température entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur directe.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, rapportez les comprimés non utilisés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination. Ne prenez aucun comprimé dont la date limite d'utilisation, indiquée sur l'emballage ou sur la plaquette alvéolée, est dépassée. Remettez ces comprimés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.

suiivante : www.astrazeneca.ca, ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :

Renseignements : 1-800-461-3787

Customer Inquiries : 1-800-668-6000.

Cette notice a été préparée par : AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario L4Y 1M4

ZOMIG[®], ZOMIG RAPIMELT[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

Dernière révision : 15 janvier 2010

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse

Pr **ZOMIG® POUR VAPORISATION
NASALE**
zolmitriptan

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS**

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZOMIG pour vaporisation nasale et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZOMIG pour vaporisation nasale. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ATTENTION : Ce médicament a été prescrit uniquement pour VOUS. Seul un médecin est en mesure de déterminer quelles personnes peuvent le prendre en toute sécurité. N'en donnez jamais à une autre personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres, car ce médicament pourrait lui être nocif.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament s'appelle ZOMIG pour vaporisation nasale. Seul un médecin peut le prescrire. La décision d'utiliser ZOMIG pour vaporisation nasale doit être prise conjointement avec votre médecin, compte tenu de vos préférences et de votre état de santé. Si vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque (hypertension, taux élevé de cholestérol, obésité, diabète, tabagisme, antécédents familiaux prononcés de maladie cardiaque, ou si vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 40 ans), dites-le à votre médecin. Ce dernier doit d'abord évaluer votre prédisposition aux maladies cardiaques afin de déterminer si ZOMIG pour vaporisation nasale vous convient.

RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT

ZOMIG pour vaporisation nasale appartient à une famille de médicaments antimigraineux appelés agonistes des récepteurs 5-HT₁. ZOMIG pour vaporisation nasale est utilisé pour soulager la migraine et les symptômes qui y sont associés.

ZOMIG pour vaporisation nasale ne doit pas être pris de façon continue pour prévenir les crises de migraine ou en réduire le nombre. Ne prenez ZOMIG pour vaporisation nasale qu'au moment où vous souffrez d'une migraine.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

On estime que la migraine est causée par une dilatation des vaisseaux sanguins situés dans la tête. ZOMIG pour

vaporisation nasale provoque un resserrement des vaisseaux et soulage la douleur et les autres symptômes associés à la migraine.

**CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ
D'UTILISER CE MÉDICAMENT**

Il ne faut pas utiliser ZOMIG pour vaporisation nasale si :

- vous êtes allergique au zolmitriptan ou à l'un des autres ingrédients de ZOMIG pour vaporisation nasale (voir «INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS»);
- vous avez des antécédents, des signes ou des symptômes d'une maladie cardiaque;
- vous faites de l'hypertension grave ou non maîtrisée;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 24 heures) un médicament contenant de l'ergotamine ou un agent semblable, ou un autre triptan pour traiter les migraines;
- vous avez un autre type de mal de tête, différent d'une crise de migraine;
- vous prenez ou avez pris récemment (dans les 2 dernières semaines) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

INGRÉDIENT MÉDICINAL

Chaque vaporisateur nasal ZOMIG contient soit 2,5 mg, soit 5 mg de zolmitriptan en dose unitaire

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS

Chaque vaporisateur nasal ZOMIG contient les ingrédients inactifs suivants : acide citrique, phosphate disodique (dodécahydraté ou dihydraté) et eau.

FORMES PHARMACEUTIQUES

ZOMIG pour vaporisation nasale est offert dans un dispositif à usage unique de plastique bleu, doté d'un capuchon protecteur gris. Chaque vaporisation libère 2,5 ou 5 mg de médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous répondez «OUI» à l'une des questions suivantes ou si vous n'êtes pas certain de la réponse, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ZOMIG pour vaporisation nasale :

- Êtes-vous enceinte, pensez-vous l'être ou essayez-vous de le devenir? Utilisez-vous un moyen de contraception inadéquat? Est-ce que vous allaitez?
- Ressentez-vous ou avez-vous déjà ressenti des douleurs à la poitrine ou de l'oppression thoracique (pouvant ou non s'étendre au cou, à la mâchoire ou au bras), de l'essoufflement ou des battements cardiaques irréguliers? Souffrez-vous d'angine de poitrine? Avez-vous déjà souffert d'une maladie cardiaque ou vasculaire? Présentez-vous des antécédents d'hémorragie cérébrale? Avez-vous déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral?
- Présentez-vous des facteurs de risque de maladie cardiaque : hypertension, taux élevé de cholestérol,

tabagisme, obésité, diabète ou antécédents familiaux prononcés de maladie cardiaque?

- Êtes-vous un homme de plus de 40 ans ou une femme ménopausée?
- Faites-vous de l'hypertension?
- Avez-vous déjà été forcé d'arrêter de prendre ce médicament ou tout autre médicament, en raison d'une allergie ou d'un autre problème?
- Prenez-vous un autre médicament contre la migraine qui soit un agoniste des récepteurs 5-HT₁, comme le succinate de sumatriptan, le chlorhydrate de naratriptan, le benzoate de rizatriptan, le malate d'almotriptan ou un médicament contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide?
- Prenez-vous un antidépresseur, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que le chlorhydrate de fluoxétine, le chlorhydrate de sertraline, le malate de fluvoxamine, le chlorhydrate de paroxétine, etc., un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), tel que le chlorhydrate de venlafaxine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide?
- Avez-vous déjà senti un engourdissement d'un côté du corps pendant que vous aviez un mal de tête?
- Avez-vous déjà fait de l'épilepsie ou eu des convulsions?
- Avez-vous déjà souffert d'une maladie du foie?
- Avez-vous plus de 65 ans?
- Le mal de tête dont vous souffrez actuellement est-il différent de vos migraines habituelles?
- Prenez-vous de la cimétidine (pour le traitement de troubles digestifs ou d'ulcères d'estomac) ou un antibiotique de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine)?

Utilisation de ZOMIG pour vaporisation nasale pendant la grossesse :

Ne prenez pas ZOMIG pour vaporisation nasale si vous êtes enceinte, pensez l'être ou essayez de le devenir, ou si vous employez un moyen de contraception inadéquat, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné au médecin ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris :

- autres médicaments contre la migraine qui sont des agonistes des récepteurs 5-HT₁ (succinate de sumatriptan, chlorhydrate de naratriptan, benzoate de rizatriptan, malate d'almotriptan) ou des médicaments contre la migraine contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou du méthysergide;

- antidépresseurs, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), tel que le chlorhydrate de fluoxétine, le chlorhydrate de sertraline, le malate de fluvoxamine, le chlorhydrate de paroxétine, etc., un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), tel que le chlorhydrate de venlafaxine, ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO), tel que le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine ou le moclobémide;
- médicaments pour traiter les troubles ou les ulcères d'estomac (cimétidine);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine).

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments ou en avez pris récemment, même les médicaments sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DOSE HABITUELLE

Adultes

La dose habituelle est une seule vaporisation dans une narine.

Si le mal de tête disparaît après la dose initiale, puis revient, vous pouvez administrer une seconde dose, pourvu que 2 heures se soient passées depuis la première dose. Si la première dose n'a eu aucun effet sur votre migraine, ne prenez pas une deuxième dose sans consulter d'abord votre médecin.

Ne prenez pas plus de 10 mg de ZOMIG pour vaporisation nasale par période de 24 heures.

Le vaporisateur nasal ZOMIG se compose des parties suivantes :

Capuchon protecteur : Partie qui protège l'embout. Il faut l'enlever avant d'utiliser le vaporisateur nasal (figure 1A).

Embout : Partie que l'on insère dans la narine. Le médicament sort par le petit trou du dessus (figure 1B).

Appuie-doigts : Partie que l'on tient au moment d'utiliser le vaporisateur.

Piston : Partie que l'on pousse une fois que l'on a placé l'embout confortablement dans la narine. Le dispositif ne fonctionne qu'une seule fois.

Étapes du mode d'emploi du vaporisateur nasal ZOMIG (prière de lire toutes les étapes avant de commencer) :

1. Se moucher doucement avant de procéder. Enlever le capuchon protecteur (figure 1A). Tenir délicatement le vaporisateur nasal entre les doigts et le pouce comme sur l'illustration (figure 1B).

Ne pas enfoncer le piston tant que l'embout n'est pas placé dans la narine. Sinon, la dose sera perdue.



Figure 1

2. Boucher une narine, n'importe laquelle, en pressant fermement sur un côté du nez (figure 2).

Attendre avant d'enfoncer le piston.

Prendre garde de ne pas vaporiser le médicament dans les yeux.



Figure 2

3. Placer l'embout (B) du vaporisateur nasal dans l'autre narine aussi profondément que possible, sans toutefois causer d'inconfort (figure 3). Relever légèrement la tête comme sur l'illustration ci-dessous. Aspirer légèrement par le nez et, en même temps, presser fermement sur le piston avec le pouce. Le piston peut sembler difficile à enfoncer et un dé clic pourrait se faire entendre.



Figure 3

Garder la tête légèrement relevée et sortir l'embout de la narine. Respirer doucement par la bouche pendant 5 à 10 secondes. Il pourrait y avoir du liquide dans le nez. C'est une sensation normale, qui disparaît rapidement.

SURDOSAGE

Si vous avez dépassé la dose prescrite par votre médecin, communiquez sans tarder avec lui, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Même si la grande majorité des personnes qui ont pris ZOMIG pour vaporisation nasale n'ont pas subi d'effets secondaires importants, vous devez quand même savoir que les effets suivants pourraient se manifester :

L'altération du goût est un effet secondaire très fréquemment signalé avec ZOMIG pour vaporisation nasale. Cet effet est normal et passera rapidement.

Effets secondaires fréquemment signalés avec ZOMIG pour vaporisation nasale :

- sensation de malaise général
- vomissements
- étourdissements
- fatigue
- faiblesse

ZOMIG peut causer de la somnolence. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines si vous ressentez de la somnolence.

Parmi les autres effets secondaires fréquents figurent :

- douleurs musculaires
- difficulté à avaler
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- douleurs à l'estomac
- gêne au niveau du nez
- saignements de nez

Les effets secondaires peu fréquents comprennent :

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

Aviser votre médecin à votre prochaine visite si vous éprouvez l'un de ces symptômes.

Les personnes qui souffrent de migraine peuvent courir le risque d'avoir des problèmes vasculaires cérébraux comme une hémorragie cérébrale ou un accident vasculaire cérébral. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments de cette classe, des effets indésirables comme ceux-là ont été rapportés, quoique très rarement, en association avec la prise de zolmitriptan.

Dans de très rares cas, comme avec tout autre médicament de ce type (agonistes des récepteurs 5-HT₁), les effets secondaires suivants ont été signalés :

- spasmes dans les vaisseaux sanguins du cœur
- spasmes dans les vaisseaux sanguins du tube digestif et de la rate avec possibilité d'infarctus

Consultez le tableau suivant pour les mesures à prendre en cas d'effets secondaires graves.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES DE ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE		
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas
		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien

EFFETS SECONDAIRES GRAVES DE ZOMIG POUR VAPORISATION NASALE : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent (fréquence supérieure ou égale à 1 % mais chez moins de 10 % des patients)			
Battements cardiaques irréguliers		√	
Sensation de douleur, de pression ou d'oppression dans la poitrine, le cou, la gorge, la mâchoire les bras ou les jambes			√
Picotements, sensation de chaleur, de lourdeur ou de pression			√
Peu fréquent (fréquence supérieure ou égale à 0,1 % mais chez moins de 1 % des patients)			
Fréquence cardiaque rapide		√	
Hausse passagère de la tension artérielle		√	
Rare (fréquence supérieure ou égale à 0,01 % mais chez moins de 0,1 % des patients)			
Essoufflement, respiration sifflante, sensation de palpitations cardiaques, enflure des paupières, du visage ou des lèvres ou encore éruptions cutanées, éruptions cutanées avec démangeaisons, boursoufflures ou urticaire ou bien enflure avec liquide dans les tissus corporels			√
Très rare (chez moins de 0,01 % des patients)			
Symptômes de crise cardiaque (douleur thoracique, transpiration, essoufflement)			√
Douleurs abdominales soudaines ou intenses ou diarrhée sanglante			√

Pour tout effet inattendu lors de la prise de ZOMIG pour vaporisation nasale, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants. En effet, ZOMIG pour vaporisation nasale peut être nocif pour les enfants. Rangez votre médicament à une température entre 15 et 30 °C, à l'abri de la chaleur directe.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, rappez les vaporisateurs non utilisés au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination. Ne prenez aucun médicament dont la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage est dépassée. Remettez ces vaporisateurs au pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.astrazeneca.ca, ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :

Renseignements : 1-800-461-3787

Customer Inquiries : 1-800-668-6000.

Cette notice a été préparée par : AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario L4Y 1M4

ZOMIG[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca.

Dernière révision : 15 janvier 2010