

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg comprimés orodispersibles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 2,5 mg de zolmitriptan.

### Excipients à effet notable :

Chaque comprimé orodispersible contient jusqu'à 25 ng de sulfite et 2,5 mg d'aspartam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimés orodispersibles blancs, ronds, plats, portant la mention 'ZMT 2.5' gravée sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Zolmitriptan Sandoz est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus pour le traitement aigu des maux de tête migraineux avec ou sans aura.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée de **Zolmitriptan Sandoz** comprimés orodispersibles pour le traitement d'une crise migraineuse est de 2,5 mg. Il est conseillé de prendre **Zolmitriptan Sandoz** le plus rapidement possible après l'apparition du mal de tête migraineux, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade plus tardif.

Si les symptômes de migraine réapparaissent dans les 24 heures après une réponse initiale, on peut prendre une seconde dose. Si une seconde dose est nécessaire, elle ne doit pas être prise dans les 2 heures qui suivent la dose initiale. Si un patient ne répond pas à la première dose, il est peu probable qu'une seconde dose au cours de la même crise s'avère bénéfique.

Si un patient n'est pas suffisamment soulagé avec des doses de 2,5 mg, on peut envisager des doses de 5 mg de **Zolmitriptan Sandoz** pour les crises ultérieures.

La dose journalière totale ne doit pas dépasser 10 mg. Ne pas prendre plus de 2 doses de **Zolmitriptan Sandoz** sur une période de 24 heures.

**Zolmitriptan Sandoz** n'est pas indiqué pour la prophylaxie de la migraine.

#### *Population pédiatrique*

- *Enfants (de moins de 12 ans)*

La sécurité et l'efficacité du zolmitriptan chez les enfants de la naissance à < 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Zolmitriptan Sandoz chez les enfants n'est dès lors pas recommandée.

- *Adolescents (12 à 17 ans)*

L'efficacité du zolmitriptan chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. L'utilisation de Zolmitriptan Sandoz chez les adolescents n'est donc pas recommandée.

#### *Patients de plus de 65 ans*

La sécurité et l'efficacité du zolmitriptan chez des sujets âgés de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées. L'utilisation de Zolmitriptan Sandoz chez les personnes âgées n'est donc pas recommandée.

#### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Le métabolisme du zolmitriptan se trouve réduit chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, une dose maximale de 5 mg par 24 heures est recommandée. Cependant, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Interactions nécessitant un ajustement de la dose (voir rubrique 4.5)*

Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO-A, une dose maximale de 5 mg par 24 heures est recommandée. Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est recommandée chez les patients qui prennent de la cimétidine.

Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est recommandée chez les patients qui prennent des inhibiteurs spécifiques du CYP 1A2 comme la fluvoxamine et les quinolones (par exemple la ciprofloxacine).

#### Mode d'administration

Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé orodispersible avec du liquide; il se dissout sur la langue et est avalé avec la salive. Cette formulation peut s'utiliser dans des situations où l'on ne dispose pas de liquide ou pour éviter les nausées et vomissements susceptibles d'accompagner la prise de comprimés avec un liquide. Cependant, un retard dans l'absorption du zolmitriptan de Zolmitriptan Sandoz peut survenir, ce qui peut retarder l'apparition de l'effet.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypertension modérée ou sévère et hypertension légère non contrôlée.

Cette classe de composés (agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1B/1D</sub>) a été associée à un vasospasme coronaire; les patients atteints de maladie cardiaque ischémique ont donc été exclus des essais cliniques. Par conséquent, le zolmitriptan ne doit pas être donné aux patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde ou souffrant de maladie cardiaque ischémique, de vasospasme coronaire (angor de Prinzmetal), de maladie vasculaire périphérique ou aux patients présentant des symptômes ou signes compatibles avec une maladie cardiaque ischémique.

L'administration concomitante de zolmitriptan avec de l'ergotamine, des dérivés de l'ergotamine (dont le méthysergide), du sumatriptan, du naratriptan et d'autres agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1B/1D</sub> est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le zolmitriptan ne doit être utilisé que lorsqu'un diagnostic clair de migraine a été établi. Comme c'est le cas avec d'autres traitements antimigraineux aigus, avant de traiter des céphalées chez des patients non connus antérieurement comme migraineux, et chez des migraineux présentant des symptômes atypiques, il faut exclure soigneusement d'autres affections neurologiques potentiellement sévères. L'utilisation du zolmitriptan n'est pas indiquée pour le traitement de la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique. Des AVC et d'autres événements cérébrovasculaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agonistes 5HT<sub>1B/1D</sub>. On notera que les patients migraineux sont susceptibles de présenter certains événements vasculaires cérébraux.

Le zolmitriptan ne doit pas être donné aux patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres voies de conduction cardiaques accessoires.

Dans de très rares cas, comme avec les autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, des cas de vasospasme coronarien, d'angor et d'infarctus du myocarde ont été décrits. Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients présentant des facteurs de risque pour une maladie cardiaque ischémique (p. ex. tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, hérédité), sans évaluation cardiovasculaire préalable (voir rubrique 4.3). Il faut être particulièrement attentif aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans, présentant ces facteurs de risque. Toutefois, il se peut que ces évaluations n'identifient pas tous les patients souffrant d'une pathologie cardiaque et, dans de très rares cas, des événements cardiaques sérieux se sont produits chez des patients indemnes d'affections cardiovasculaires sous-jacentes.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, une sensation de lourdeur, de pression ou d'oppression précordiale (voir rubrique 4.8) a été décrite après l'administration de zolmitriptan. En cas de douleur au niveau de la poitrine ou de symptômes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique, ne pas prendre de doses supplémentaires de zolmitriptan jusqu'à ce qu'une évaluation médicale appropriée ait eu lieu.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, une élévation transitoire de la tension artérielle systémique a été signalée chez des patients ayant ou non des antécédents d'hypertension. Dans de très rares cas, cette élévation de la tension artérielle a été associée à des événements cliniques significatifs. La dose recommandée de zolmitriptan ne doit pas être dépassée.

Un syndrome sérotoninergique a été décrit lors de l'utilisation combinée de triptans et de médicaments sérotoninergiques, tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Le syndrome sérotoninergique est une affection pouvant mettre le pronostic vital en jeu et dont le diagnostic peut vraisemblablement être établi lorsque (en présence d'un agent sérotoninergique) l'un des symptômes suivants est observé :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire

Une surveillance étroite du patient est recommandée si un traitement concomitant par zolmitriptan et par un ISRS ou un IRSN est nécessaire, en particulier lors de l'instauration du traitement et lors des augmentations de dose (voir rubrique 4.5). L'arrêt du médicament sérotoninergique entraîne souvent une rapide amélioration. Le traitement dépend du type et de la gravité des symptômes.

L'utilisation prolongée de tout type d'analgésique contre les céphalées peut aggraver ces dernières. Si cette situation est avérée ou suspectée, il convient de demander un avis médical et d'interrompre le

traitement. Un diagnostic de céphalée par abus de médicaments doit être suspecté chez les patients qui se plaignent de maux de tête fréquents ou quotidiens malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les maux de tête.

#### Zolmitriptan Sandoz contient du sodium, des sulfites et de l'aspartam

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé orodispersible, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les sulfites peuvent, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient 2,5 mg d'aspartam par comprimé orodispersible. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des études d'interaction ont eu lieu avec la caféine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, le paracétamol, la métoclopramide, le pizotifène, la fluoxétine, la rifampicine et le propranolol et aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du zolmitriptan ou de son métabolite actif.

Les données obtenues chez des sujets sains suggèrent qu'il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques ou cliniquement significatives entre le zolmitriptan et l'ergotamine. Néanmoins, un risque accru de vasospasme coronaire est une possibilité théorique, aussi l'administration concomitante est-elle contre-indiquée. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'administration de préparations contenant de l'ergotamine avant de prendre du zolmitriptan. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins six heures après utilisation de zolmitriptan avant d'administrer un produit contenant de l'ergotamine (voir rubrique 4.3).

Après administration de moclobémide, un inhibiteur spécifique de la MAO-A, on constate une faible augmentation (26%) de l'ASC du zolmitriptan et une augmentation d'un facteur 3 de l'ASC du métabolite actif. Dès lors, il est recommandé que les patients traités par un inhibiteur de la MAO-A ne prennent pas plus de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures. Ces médicaments ne doivent pas être associés si le patient reçoit du moclobémide à une posologie supérieure à 150 mg deux fois par jour.

Après administration de cimétidine, un inhibiteur général du cytochrome P450, la demi-vie du zolmitriptan est prolongée de 44% et l'ASC est augmentée de 48%. En outre, la demi-vie et l'ASC du métabolite actif N-desméthylé (N-desméthylzolmitriptan) sont doublées. Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est recommandée chez les patients qui prennent de la cimétidine. Sur base du profil d'interaction global, une interaction avec les inhibiteurs spécifiques de CYP 1A2 ne peut pas être exclue. Par conséquent, la même réduction de dose est recommandée avec les composés de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (par ex. ciprofloxacine).

La sélégiline (un inhibiteur de la MAO-B) et la fluoxétine (un ISRS) n'engendraient aucune interaction pharmacocinétique avec le zolmitriptan. Néanmoins, certains rapports ont fait état de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (notamment altération de l'état mental, instabilité autonome et anomalies neuromusculaires) après utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents lors de l'utilisation concomitante de triptans et de préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Comme d'autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, le zolmitriptan est susceptible de retarder l'absorption d'autres médicaments.

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> dans les 24 heures qui suivent la prise du zolmitriptan. De même, il convient d'éviter l'administration de zolmitriptan dans les 24 heures qui suivent l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

La sécurité de ce médicament n'a pas été établie pendant la grossesse chez l'être humain. L'évaluation des études expérimentales sur animaux n'indique pas d'effets tératogènes directs. Toutefois, certaines observations des études d'embryotoxicité suggèrent une moins bonne viabilité des embryons.

L'administration de zolmitriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

##### Allaitement

Les études ont montré que le zolmitriptan passe dans le lait des animaux en lactation. Il n'y a pas de données disponibles concernant le passage du zolmitriptan dans le lait maternel humain. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors d'administration de zolmitriptan à des femmes qui allaitent. L'exposition du nourrisson doit être réduite en évitant d'allaiter au cours des 24 heures qui suivent le traitement.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le zolmitriptan n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Chez un petit groupe d'individus sains, il n'y a pas eu de détérioration significative des performances lors de tests psychomoteurs avec des doses de zolmitriptan allant jusqu'à 20 mg. La prudence est de rigueur chez les patients qui effectuent des tâches nécessitant un haut niveau d'attention (par ex. la conduite ou l'utilisation de machines), car de la somnolence et d'autres symptômes sont susceptibles de se manifester au cours d'une crise migraineuse.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables potentiels sont généralement transitoires, ont tendance à se manifester dans les quatre heures qui suivent l'administration, ne sont pas plus fréquents après administration répétée et disparaissent spontanément sans traitement supplémentaire.

Les définitions suivantes s'appliquent à l'incidence des effets indésirables :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Les effets indésirables suivants ont été déclarés suite à l'administration de zolmitriptan :

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réactions d'hypersensibilité incluant urticaire, angioœdème et réactions anaphylactiques	
<b>Affections du système nerveux</b>	Sensibilité anormale ou altérée; Étourdissements; Céphalées; Hyperesthésie; Paresthésie; Somnolence; Sensation de chaleur			
<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations	Tachycardie		Infarctus du myocarde; Angine de poitrine; Vasospasme coronarien
<b>Affections vasculaires</b>		Légères augmentations de la tension artérielle; Augmentations transitoires de la tension artérielle systémique		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleur abdominale; Nausées; Vomissements; Sécheresse buccale; Dysphagie			Ischémie ou infarctus (par ex. ischémie intestinale, infarctus intestinal, infarctus splénique) pouvant se manifester par de la diarrhée hémorragique ou de la douleur abdominale
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Faiblesse musculaire; Myalgie			
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Polyurie; Augmentation de la fréquence des mictions		Urgence urinaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie; Lourdeur, oppression, douleur ou pression au niveau de la gorge, du cou, des membres ou de la poitrine			

Certains symptômes peuvent faire partie de la crise migraineuse proprement dite.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

Des volontaires ayant reçu des doses orales uniques de 50 mg ont fréquemment présenté une sédation.

La demi-vie d'élimination des comprimés de zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures (voir rubrique 5.2), aussi le suivi des patients après un surdosage de zolmitriptan comprimés orodispersibles doit-il se poursuivre pendant au moins 15 heures ou aussi longtemps que des signes ou symptômes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au zolmitriptan. En cas d'intoxication grave, des procédures de soins intensifs sont recommandées, notamment rétablir et maintenir la perméabilité des voies respiratoires, assurer une oxygénation et une ventilation suffisantes et un monitoring et un soutien du système cardio-vasculaire.

On ignore l'effet de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques de zolmitriptan.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, agonistes sélectifs de la sérotonine (5HT1).

Code ATC : N02CC03

#### Mécanisme d'action

Il a été démontré que le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub> médiateurs de la contraction vasculaire. Le zolmitriptan possède une grande affinité pour les récepteurs de la 5-HT<sub>1B</sub> et de la 5-HT<sub>1D</sub> humaines recombinées et une affinité modeste pour les récepteurs de la 5-HT<sub>1A</sub>. Le zolmitriptan est dépourvu d'affinité significative ou d'activité pharmacologique vis-à-vis des autres sous-types de récepteurs 5-HT (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) ou des récepteurs adrénergiques, histaminiques, muscariniques ou dopaminergiques.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans des modèles animaux, l'administration de zolmitriptan engendre une vasoconstriction de la circulation artérielle au niveau de la carotide. En outre, les études expérimentales sur animaux suggèrent que le zolmitriptan inhibe l'activité centrale et périphérique du nerf trijumeau avec une inhibition de la libération de neuropeptides (peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP), peptide vasoactif intestinal (VIP) et substance P).

#### Efficacité et sécurité cliniques

Lors des études cliniques portant sur le zolmitriptan sous forme de comprimés conventionnels, l'efficacité devenait apparente après une heure, avec une efficacité croissante contre les maux de tête et les autres symptômes de migraine tels que nausées, photophobie et phonophobie entre 2 et 4 heures.

Le zolmitriptan administré sous forme de comprimés oraux conventionnels est efficace de manière reproductible vis-à-vis des migraines avec ou sans aura et des migraines menstruelles. Le zolmitriptan administré sous forme de comprimés oraux conventionnels pris au cours de l'aura n'a pas permis de prévenir les maux de tête migraineux et, par conséquent, le zolmitriptan doit être pris au cours de la phase de maux de tête de la migraine.

#### Population pédiatrique

Un essai clinique contrôlé portant sur 696 adolescents souffrant de migraine n'a pas permis de démontrer une quelconque supériorité du zolmitriptan comprimés à des doses de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg par rapport à un placebo. L'efficacité n'a pas été démontrée.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Lors d'administration orale de zolmitriptan sous forme de comprimés conventionnels, le zolmitriptan est rapidement et efficacement absorbé (au moins 64%) après administration orale chez l'être humain. La biodisponibilité absolue moyenne du composé de départ est de l'ordre de 40%.

Chez des sujets sains, après administration d'une dose unique, le zolmitriptan et son métabolite actif, le métabolite N-desméthyl, présentent une ASC et une  $C_{max}$  proportionnelles à la dose pour l'intervalle de dosage de 2,5 à 50 mg. L'absorption du zolmitriptan est rapide. Chez des volontaires sains, 75% de la  $C_{max}$  sont atteints après 1 heure, après quoi la concentration de zolmitriptan dans le plasma se maintient à peu près au même niveau jusque 4 à 5 heures après administration.

L'absorption du zolmitriptan n'est pas affectée par la présence de nourriture. Il n'y a aucune évidence d'accumulation après administration multiple de zolmitriptan.

Les concentrations plasmatiques du zolmitriptan et de ses métabolites sont plus basses au cours des 4 premières heures après administration du médicament lors d'une migraine que durant une période exempte de migraine, ce qui suggère un retard d'absorption compatible avec la réduction de la vitesse de vidange gastrique observée durant une crise migraineuse.

Il a été démontré que Zolmitriptan comprimés orodispersibles est biologiquement équivalent aux comprimés conventionnels en termes d'ASC et de  $C_{max}$  du zolmitriptan et de son métabolite actif, le N-desméthylzolmitriptan. Les données de pharmacologie clinique montrent que le  $t_{max}$  du zolmitriptan pourrait être plus tardif pour les comprimés orodispersibles (intervalle : 0,6 à 5 h; médiane : 3 h) que pour les comprimés conventionnels (intervalle : 0,5 à 3 h; médiane : 1,5 h). Le  $t_{max}$  du métabolite actif était similaire pour les deux formulations (médiane : 3 h).

#### Distribution

Le volume de distribution après administration intraveineuse est de 2,4 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques du zolmitriptan et de son métabolite N-desméthylé est faible (environ 25%).

#### Biotransformation

Le métabolisme du zolmitriptan dépend du CYP1A2, et le métabolisme du métabolite actif, le N-desméthylzolmitriptan, est assuré par le système enzymatique de la monoamine oxydase de type A (MAOA).

Il y a trois métabolites principaux : les dérivés acide indole-acétique (le principal métabolite dans le plasma et les urines), N-oxyde et N-déméthylé. Le métabolite N-desméthylé est actif, les autres ne le sont pas. Le métabolite N-desméthylé est également un agoniste du récepteur 5HT<sub>1B/1D</sub> et, dans les modèles animaux, il est 2 à 6 fois plus puissant que le zolmitriptan. Les concentrations plasmatiques du métabolite N-desméthylé représentent environ la moitié de celles du médicament de départ : on doit par conséquent s'attendre à ce que ce métabolite contribue à l'activité thérapeutique du zolmitriptan.

#### Élimination

Le zolmitriptan est largement éliminé par biotransformation hépatique, suivie de l'excrétion urinaire des métabolites. Plus de 60% d'une dose orale unique sont excrétés dans les urines (principalement sous forme de métabolite acide indole-acétique) et environ 30% dans les selles, principalement sous forme inchangée.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale moyenne est de l'ordre de 10 ml/min/kg, dont un quart correspond à la clairance rénale. La clairance rénale est supérieure à la vitesse de filtration glomérulaire, ce qui semble indiquer une sécrétion tubulaire rénale. La demi-vie d'élimination moyenne du zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures. Les demi-vies de ses métabolites sont similaires, ce qui semble indiquer que leur élimination est limitée par la vitesse de formation.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale du zolmitriptan et de tous ses métabolites est réduite (d'un facteur 7 à 8) chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère par rapport à des sujets sains, même si l'ASC du composé de départ et du métabolite actif n'est que légèrement plus importante (16 et 35% respectivement), avec une prolongation de 1 heure de la demi-vie, qui passe à 3-3,5 heures. Ces paramètres se situent dans les limites observées chez des volontaires sains.

### *Insuffisance hépatique*

Une étude permettant d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du zolmitriptan a montré que l'ASC et la  $C_{\max}$  étaient respectivement augmentées de 94% et de 50% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et de 226% et de 47% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère par rapport aux volontaires sains. L'exposition aux métabolites, y compris au métabolite actif, était diminuée. Pour le métabolite actif, le N-desméthylzolmitriptan, l'ASC et la  $C_{\max}$  étaient respectivement réduites de 33% et de 44% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et de 82% et de 90% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

### *Personnes âgées*

La pharmacocinétique du zolmitriptan chez des sujets âgés en bonne santé était similaire à celle observée chez des volontaires jeunes et en bonne santé.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets précliniques n'ont été observés dans les études de toxicité à dose unique et à doses répétées qu'avec des expositions suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale.

Les observations des études de toxicité génétique *in vitro* et *in vivo* montrent que l'on ne doit pas s'attendre à des effets génotoxiques du zolmitriptan dans les conditions de son utilisation clinique.

Aucune tumeur importante pour l'utilisation clinique n'a été observée lors d'études de carcinogénicité chez la souris et le rat.

Comme les autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, le zolmitriptan se lie à la mélanine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline silicifiée  
Crospovidone  
Hydrogénocarbonate de sodium  
Acide citrique anhydre  
Silice colloïdale anhydre  
Mannitol (E 421)  
Arôme d'orange douce (contient du sodium, des sulfites et du propylène glycol)  
Aspartam (E 951)  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés orodispersibles sont conditionnés en plaquettes en Alu/Alu et inséré dans une boîte en carton.

Conditionnements : 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18, 24 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg comprimés orodispersibles : BE396182

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 juillet 2011

Date de dernier renouvellement : 14 juillet 2015

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 10/2021