

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zolmitriptan Instant EG 2,5 mg comprimés orodispersibles
Zolmitriptan Instant EG 5 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zolmitriptan

Chaque comprimé orodispersible de 2,5 mg contient 2,5 mg de zolmitriptan.
Chaque comprimé orodispersible de 5 mg contient 5 mg de zolmitriptan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles

Les comprimés orodispersibles de Zolmitriptan Instant EG sont des comprimés ronds, plats et blancs avec un bord biseauté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement aigu des maux de tête liés à la migraine avec ou sans aura.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Zolmitriptan Instant EG destinée à traiter une crise de migraine est de 2,5 mg. Il est conseillé de prendre Zolmitriptan Instant EG le plus tôt possible après le début des maux de tête liés à la migraine, mais le médicament garde son efficacité s'il est pris plus tard.

Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé de Zolmitriptan Instant EG avec du liquide; le comprimé se dissout sur la langue et est avalé avec la salive. Cette formulation peut être utilisée lorsqu'aucune boisson n'est disponible ou pour éviter les nausées et vomissements qui peuvent accompagner l'ingestion de comprimés pris avec une boisson. Toutefois, l'absorption de zolmitriptan provenant de Zolmitriptan Instant EG peut être retardée, ce qui peut à son tour retarder le début de l'action.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent dans les 24 heures, à la suite d'une réponse initiale, une seconde dose peut être prise. Si une seconde dose est nécessaire, il ne faut pas la prendre dans les 2 heures qui suivent la dose initiale. Si le patient n'a pas réagi à la première dose, il est improbable qu'une seconde dose apporte un effet bénéfique au cours de la même crise.

Si l'amélioration obtenue avec des doses de 2,5 mg n'est pas suffisante, on pourrait envisager de traiter les crises suivantes avec des doses de 5 mg de Zolmitriptan Instant EG.

La dose totale quotidienne ne peut excéder 10 mg. Pas plus de deux doses de Zolmitriptan Instant EG peuvent être prises dans une période de 24 heures.

Zolmitriptan Instant EG n'est pas indiqué comme traitement prophylactique de la migraine.

Population pédiatrique

Enfants (moins de 12 ans)

La sécurité et l'efficacité de zolmitriptan n'ont pas été évaluées chez la population pédiatrique. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de Zolmitriptan Instant EG n'est pas recommandée chez les enfants.

Adolescents (12-17 ans)

L'efficacité des comprimés de zolmitriptan n'a pas été démontrée dans une étude clinique contrôlée versus placebo menée chez des patients entre 12 et 17 ans. C'est la raison pour laquelle l'emploi de Zolmitriptan Instant EG n'est pas recommandé chez les adolescents.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de zolmitriptan chez les personnes de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées. C'est la raison pour laquelle l'emploi de Zolmitriptan Instant EG n'est pas recommandé chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme du zolmitriptan est réduit chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère, une dose de 5 mg maximum en 24 heures est recommandée. Cependant, aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose ne s'impose chez les patients avec une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Interactions nécessitant une adaptation de la dose (voir rubrique 4.5)

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

Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est préconisée chez les patients qui prennent des inhibiteurs spécifiques de la CYP 1A2 tels que la fluvoxamine et les quinolones (p. ex. la ciprofloxacine).

Mode d'administration

Le comprimé Zolmitriptan Instant EG doit être placé sur la langue, il dissout sur la langue et est avalé avec la salive.

4.3 Contre-indications

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

Hypertension modérée ou sévère et hypertension légère non contrôlée.

Cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs de la 5-HT_{1B/1D}) a été associée à des vasospasmes coronaires, entraînant l'exclusion de patients atteints d'ischémie cardiaque des études cliniques. Pour cette raison, le zolmitriptan ne devrait pas être administré à des patients présentant un antécédent d'infarctus du myocarde, ou souffrant d'ischémie cardiaque, de vasospasmes coronaires (angor de Prinzmetal), de vasculopathies périphériques, ni à des patients présentant des signes ou des symptômes suggérant une ischémie cardiaque.

L'administration concomitante d'ergotamine, de dérivés de l'ergotamine (dont le méthysergide), de sumatriptan, de naratriptan ou d'autres agonistes des récepteurs de la 5-HT_{1B/1D} et de zolmitriptan est contre-indiquée (voir rubrique 4.5)

Le zolmitriptan ne sera pas administré à des patients présentant une anamnèse d'accident cérébrovasculaire (ACV) ou un épisode ischémique transitoire (EIT).

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 sera utilisé que dans les cas où une migraine a été clairement diagnostiquée.

Comme pour les autres traitements de la migraine aiguë, il faudra au préalable exclure l'existence d'autres affections neurologiques sévères, avant de traiter les maux de tête chez des patients dont l'état migraineux n'a pas été diagnostiqué auparavant et chez des patients qui présentent des symptômes atypiques. Le zolmitriptan n'est pas indiqué dans la migraine hémiplégique, basilaire ou ophtalmoplégique. Chez des patients traités par des agonistes du 5-HT_{1B/1D}, on a rapporté des cas d'apoplexie et d'autres problèmes cérébrovasculaires. Il faut noter que les patients migraineux peuvent présenter des risques de certains accidents cérébrovasculaires.

Le zolmitriptan ne sera pas utilisé chez les patients atteints d'un syndrome symptomatique de Wolff-Parkinson-White ou souffrant d'arythmie associée à d'autres troubles supplémentaires de la conduction cardiaque.

Comme avec les autres agonistes du 5-HT_{1B/1D}, on a très rarement signalé des cas de vasospasme coronaire, d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde. Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients présentant des facteurs de risque d'ischémie cardiaque (p. ex. tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et facteurs héréditaires), sans avoir effectué au préalable une évaluation cardiovasculaire (voir rubrique 4.3). On prêtera une attention particulière aux femmes post-ménopausées ainsi qu'aux hommes âgés de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Il est cependant possible que ces évaluations n'identifient pas tous les patients atteints d'une maladie cardiaque et, dans de très rares cas, des incidents sévères au niveau du cœur se sont produits chez des patients qui n'avaient pas de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Comme c'est le cas pour d'autres agonistes du 5-HT_{1B/1D}, une sensation de lourdeur, de suffocation ou de pression dans la région précordiale ont été rapportées après administration de zolmitriptan (voir rubrique 4.8). Si une douleur thoracique ou des symptômes propres à une maladie ischémique cardiaque apparaissent, on ne prendra aucune dose supplémentaire de zolmitriptan, sans avoir effectué au préalable une évaluation médicale adéquate.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, on a rapporté des hausses transitoires de la tension systémique chez des patients avec ou sans antécédent d'hypertension. Dans de très rares cas, ces hausses de tension ont été associées à des incidents cliniquement significatifs. La dose indiquée pour le zolmitriptan ne sera pas dépassée.

Des effets indésirables peuvent se produire plus fréquemment lors d'utilisation simultanée de triptans et de préparations végétales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Un syndrome sérotoninergique (y compris des troubles psychiques, une instabilité du système nerveux autonome et des troubles neuromusculaires) a été signalé suite à un traitement simultané par des triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ces réactions peuvent être sévères. Lorsqu'un traitement concomitant par zolmitriptan et ISRS ou IRSN est justifié d'un point de vue clinique, il est recommandé de suivre le patient de façon appropriée, surtout lors de l'instauration du traitement, des augmentations de la dose, ou en cas d'ajout d'un autre médicament à action sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

L'utilisation prolongée de tout médicament contre les céphalées peut aggraver ces dernières. Si cette situation se produit, ou si on la suspecte, il convient de consulter un médecin et d'arrêter le traitement. Le diagnostic d'abus de médicaments contre les céphalées doit être envisagé chez les patients qui souffrent régulièrement ou quotidiennement de maux de tête malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

Excipient

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

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

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

Les données observées chez des volontaires sains laissent supposer qu'il n'y a aucune interaction pharmacocinétiquement ou cliniquement significative entre zolmitriptan et l'ergotamine. Un risque accru de vasospasmes coronaires est toutefois possible en théorie et une administration concomitante est de ce fait contre-indiquée. On conseille d'attendre au moins 24 heures après l'emploi de préparations à base d'ergotamine avant d'administrer du zolmitriptan. D'autre part, on conseille d'attendre au moins 6 heures après l'utilisation de zolmitriptan avant d'administrer une préparation à base d'ergotamine (voir rubrique 4.3).

Après l'administration de moclobémide, un inhibiteur spécifique de la MAO-A, une légère augmentation (26 %) de l'ASC (« Area Under the Curve ») du zolmitriptan et une valeur triplée de l'ASC du métabolite actif ont été rapportées. Pour cette raison, une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est indiquée chez les patients traités par un inhibiteur de la MAO-A. Les médicaments ne peuvent être pris simultanément si les doses de moclobémide sont supérieures à deux fois 150 mg par jour.

Après l'administration de cimétidine, un inhibiteur général P450, la demi-vie du zolmitriptan avait augmenté de 44 % et l'ASC de 48 %. En plus, la demi-vie et l'ASC du métabolite actif N-déméthylé (183C91) avaient doublé. Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est indiquée chez les patients traités par la cimétidine. Sur base du profil global d'interaction, une interaction avec des inhibiteurs spécifiques CYP 1A2 ne peut être exclue. Pour cette raison, une même réduction de la dose est conseillée pour des médicaments de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (la ciprofloxacine par exemple).

La sélégiline (un inhibiteur de la MAO-B) et la fluoxétine (un ISRS) n'ont provoqué aucune interaction pharmacocinétique avec le zolmitriptan. On a cependant rapporté des cas de patients présentant des symptômes correspondant au syndrome sérotoninergique (y compris des troubles psychiques, une instabilité du système nerveux autonome et des troubles 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).

A l'instar d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, le zolmitriptan peut ralentir l'absorption d'autres médicaments.

L'administration concomitante d'autres agonistes 5-HT_{1B/1D} doit être évitée dans les 24 heures suivant le traitement par le zolmitriptan. De façon similaire, l'administration de zolmitriptan doit être évitée dans les 24 heures suivant l'utilisation d'autres agonistes 5-HT_{1B/1D}.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de ce médicament lors de la grossesse humaine n'a pas été établie. Les études expérimentales chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène direct. Certaines découvertes émanant des études de toxicité embryonnaire suggèrent cependant une diminution de la viabilité des embryons. L'administration de zolmitriptan ne devrait être envisagée que lorsque le bénéfice escompté pour la mère prévaut sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les études sur animaux ont démontré que le zolmitriptan est excrété dans le lait maternel des femelles qui allaitent. Aucune donnée relative à l'excrétion du zolmitriptan dans le lait maternel chez la femme n'est disponible. La prudence est pour cette raison de mise lors de l'administration de zolmitriptan à des femmes qui allaitent. On devra réduire au minimum l'exposition des nourrissons en évitant l'allaitement dans les 24 heures suivant le traitement.

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

Dans un groupe restreint de volontaires sains, aucune perturbation significative des résultats n'a été observée lors de tests psychomoteurs pour des doses allant jusqu'à 20 mg de zolmitriptan. La prudence s'impose chez des patients qui accomplissent un travail nécessitant une attention particulière (la conduite ou l'utilisation de machines, par exemple) étant donné que la somnolence et d'autres symptômes peuvent survenir lors d'une crise de migraine.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables possibles sont habituellement transitoires, surviennent le plus souvent dans les 4 heures qui suivent l'administration, leur fréquence n'augmente pas lors d'administrations répétées et disparaissent spontanément sans traitement supplémentaire.

Les définitions suivantes sont d'application pour l'incidence des effets indésirables: Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont répertoriés par degré de sévérité décroissante.

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

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que: urticaire, angioedème et réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensibilité anormale ou perturbée Vertiges Maux de tête Hyperesthésie Paresthésie Somnolence Sensation de chaleur
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations

	Peu fréquent	Tachycardie
	Très rare	Infarctus du myocarde Angine de poitrine Vasospasme coronaire
Affections vasculaires	Peu fréquent	Légères élévations de la pression sanguine Augmentations transitoires de la pression artérielle systémique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale Nausées Vomissements Bouche sèche Dysphagie
	Très rare	Ischémie ou infarctus (p. ex. ischémie intestinale, infarctus intestinal, infarctus splénique) qui peuvent se produire sous forme d'une diarrhée sanglante ou d'une douleur abdominale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Faiblesse musculaire Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Polyurie Augmentation de la fréquence de miction
	Très rare	Besoin urgent d'uriner
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie Sensation de lourdeur, sensation d'oppression, douleur ou pression dans la gorge, le cou, les membres ou la poitrine

Certains symptômes peuvent être attribués à la crise de migraine elle-même.

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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Les volontaires qui ont reçu une dose orale de 50 mg ont habituellement ressenti une sédation.

La demi-vie d'élimination des comprimés de zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures (voir rubrique 5.2), et c'est pourquoi il faut surveiller les patients qui ont pris une dose excessive de comprimés de zolmitriptan durant au moins 15 heures ou aussi longtemps que persistent les plaintes ou les symptômes.

Il n'existe aucun antidote spécifique pour le zolmitriptan. En cas d'intoxication sévère, des procédures de soins intensifs sont conseillées, y compris l'instauration de la respiration, et la libération des voies respiratoires, garantissant ainsi une oxygénation et une ventilation adéquates, et le contrôle et le soutien du système cardiovasculaire.

On ne connaît pas 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: Agonistes sélectifs des récepteurs à la sérotonine (5HT₁), code ATC: N02CC03

Mécanisme d'action

Il a été démontré que le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D} responsables de la contraction vasculaire. Le zolmitriptan présente une grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} recombinants humains et une affinité moins marquée pour les récepteurs de la 5-HT_{1A}. Le zolmitriptan ne possède pas d'affinité significative ni d'activité pharmacologique pour d'autres sous-types de récepteur 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) ou des récepteurs adrénergiques, histaminiques, muscariniques ou dopaminergiques.

Effets pharmacodynamiques

Sur des modèles animaux, l'administration de zolmitriptan provoque une vasoconstriction au niveau de la circulation artérielle carotidienne. En outre, les études expérimentales chez l'animal suggèrent que le zolmitriptan inhibe l'activité centrale et périphérique du nerf trijumeau, ce qui s'accompagne d'une inhibition de la libération de neuropeptides (peptide lié au gène de la calcitonine - CGRP, « Calcitonin Gene Related Peptide », Peptide Intestinal Vasoactif (PIV) et substance P).

Efficacité et sécurité cliniques

Dans des études cliniques avec les comprimés classiques de zolmitriptan, l'efficacité commence à se manifester après une heure; par contre, l'efficacité était plus marquée à 2-4 heures pour les maux de tête et autres symptômes de la migraine tels que nausées, photophobie et phonophobie.

Le zolmitriptan sous forme de comprimés oraux classiques est aussi efficace dans le traitement de la migraine avec ou sans aura que dans le traitement de la migraine menstruelle. On n'a pu démontrer que le zolmitriptan en comprimés oraux classiques, pris pendant l'aura, n'avait pas d'effet préventif sur la céphalée liée à la migraine: le zolmitriptan sera donc pris à l'apparition de la céphalée migraineuse.

Population pédiatrique

Une étude clinique contrôlée portant sur 696 adolescents souffrant de migraine n'a pas permis de démontrer la supériorité des comprimés de zolmitriptan à des doses de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg par rapport au placebo. L'efficacité n'a pas été démontrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le zolmitriptan est rapidement et bien absorbé (au moins 64 %) après administration orale des comprimés classiques de zolmitriptan chez l'homme. La biodisponibilité moyenne absolue du composé-mère est d'environ 40 %. Le métabolite actif (le métabolite N-déméthyle), qui est également un agoniste du récepteur 5-HT_{1B/1D}, s'est révélé, sur des modèles animaux, 2 à 6 fois plus puissant que le zolmitriptan.

Chez les volontaires sains, une dose unique de zolmitriptan aussi bien qu'une dose du métabolite actif, le métabolite N-déméthyle, donne lieu à une ASC et une C_{max} proportionnelle à la dose, dans l'intervalle de 2,5 mg à 50 mg. L'absorption du zolmitriptan est rapide et permet d'atteindre 75 % de la C_{max} en 1 heure chez des personnes saines; les concentrations plasmatiques se maintiennent ensuite pendant 4 à 5 heures.

L'absorption du zolmitriptan n'est pas influencée par la présence d'aliments. On n'a signalé aucun indice d'accumulation de zolmitriptan après administrations multiples.

Pendant une crise de migraine, les concentrations plasmatiques du zolmitriptan et de ses métabolites sont plus faibles dans les 4 premières heures qui suivent l'administration du médicament, que pendant une période sans migraine, ce qui suggère une absorption ralentie, correspondant au ralentissement de la vidange de l'estomac, observé lors d'une crise de migraine.

Le zolmitriptan est bio-équivalent au comprimé classique en termes d'ASC et de C_{max} pour le zolmitriptan et son métabolite actif (183C91). Les données pharmacologiques cliniques démontrent que le t_{max} pour le zolmitriptan peut être retardé pour le comprimé orodispersible (intervalle de 0,6 h à 5 h, moyenne 3 h) comparé au comprimé classique (intervalle de 0,5 h à 3 h, moyenne 1,5 h). Le t_{max} pour le métabolite actif était similaire pour les 2 formulations (moyenne 3 heures).

Biotransformation et élimination

Le zolmitriptan est largement éliminé par biotransformation dans le foie, suivie par l'excrétion des métabolites dans l'urine. Il existe trois métabolites importants: le dérivé de l'acide indolacétique (principal métabolite du plasma et des urines), le dérivé de N-oxyde et de N-déméthyle. Seul le métabolite N-déméthyle est actif. Les concentrations plasmatiques du métabolite N-déméthyle sont équivalentes à environ la moitié de celles du composé-mère, on peut donc s'attendre à ce que ce métabolite contribue à l'activité thérapeutique de Zolmitriptan Instant EG. Plus de 60% d'une dose orale unique sont excrétés dans l'urine (principalement sous forme du métabolite acide indolacétique) et 30 % environ sont excrétés dans les selles sous forme inchangée.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale moyenne est d'environ 10 ml/min/kg, il s'agit pour un quart d'une clairance rénale. Cette clairance rénale est supérieure à la vitesse de filtration glomérulaire, ce qui suggère une excrétion rénale tubulaire. Le volume de distribution est de 2,4 l/kg après administration intraveineuse. La liaison aux protéines plasmatiques du zolmitriptan et du métabolite N-déméthyle est faible (environ 25 %). La demi-vie d'élimination

moyenne du zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures. Les demi-vies des métabolites sont comparables, ce qui indique que leur vitesse d'élimination est déterminée par leur vitesse de formation.

Population particulière

Insuffisance rénale

La clairance rénale du zolmitriptan et de tous les métabolites est réduite (7-8 fois) chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal modéré à sévère, comparé aux volontaires sains, même si les ASC du composé-mère et du métabolite actif étaient légèrement élevées (16 % et 35 % respectivement), avec une augmentation de la demi-vie d'une heure: 3 heures à 3,5 heures. Ces paramètres se situent dans les mêmes valeurs limites que chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique

Une étude réalisée afin d'évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du zolmitriptan a montré que l'ASC et la C_{max} étaient respectivement augmentées de 94 % et 50 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, et étaient respectivement augmentées de 226 % et 47 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, par comparaison aux volontaires sains. L'exposition des métabolites, y compris le métabolite actif, était diminuée. Pour le métabolite actif 183C91, l'ASC et la C_{max} étaient respectivement réduites de 33 % et 44 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, et respectivement de 82 % et 90 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du zolmitriptan chez des personnes âgées saines était comparable à celle de jeunes volontaires sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets précliniques n'ont été observés dans des études de toxicologie en administration simple et répétée, qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.

Les résultats des études in vitro et in vivo de toxicité génétique révèlent que dans les conditions d'utilisation clinique, il ne faut pas s'attendre à des effets génotoxiques avec le zolmitriptan.

Dans des études de carcinogénité chez la souris et le rat, on n'a observé aucune tumeur ayant de lien avec l'usage clinique.

A l'instar des autres agonistes des récepteurs de la 5-HT_{1B/1D}, le zolmitriptan se lie à la mélanine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (Eur. Ph.)

Maltodextrine

Cellulose microcristalline

Crospovidone type A

Hydrogencarbonate de sodium

Acide citrique anhydre

Silice colloïdale anhydre

Saccharine sodique

Stéarate de magnésium

Aromatisant menthol (maltodextrine, menthol naturel, amidon de maïs modifié)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Aluminium/Aluminium

Emballages de 2, 3, 6, 12 et 24 comprimés ou 2x1, 3x1, 6x1, 12x1 et 24x1 comprimés en plaquettes unitaires perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zolmitriptan Instant EG 2,5 mg, comprimés orodispersibles: BE372355
Zolmitriptan Instant EG 5 mg, comprimés orodispersibles: BE372364

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

Date de première autorisation: 01 juillet 2010
Date de dernier renouvellement: 08 janvier 2015

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2021
Date de mise à jour du texte: 10/2021