

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOMIG Instant-2,5, 2,5 mg, comprimés orodispersibles  
ZOMIG Instant-5, 5 mg, comprimés orodispersibles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé orodispersible de 2,5 mg contient 5 mg d'aspartame.  
Chaque comprimé orodispersible de 5 mg contient 10 mg d'aspartame.

Chaque comprimé orodispersible de 2,5 mg contient 0,0000032 mg d'alcool benzylique.  
Chaque comprimé orodispersible de 5 mg contient 0,0000064 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Le comprimé de 2,5 mg est un comprimé orodispersible blanc, plat, rond avec bord oblique, gravé « Z » sur une face.

Le comprimé de 5 mg est un comprimé orodispersible blanc, plat, rond avec bord oblique, gravé « Z5 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ZOMIG Instant est indiqué chez les adultes à partir de 18 ans pour le 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 des comprimés de ZOMIG Instant destinée à traiter une crise de migraine est de 2,5 mg. Il est conseillé de prendre ZOMIG Instant 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.

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 deux heures qui suivent la dose initiale. Si le patient ne réagit pas 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 peut envisager de traiter les crises suivantes avec des doses de 5 mg de ZOMIG Instant.

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

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

#### Population pédiatrique

##### *Utilisation chez les enfants (moins de 12 ans)*

La sécurité et l'efficacité des comprimés de zolmitriptan chez les enfants âgés de 0 à < 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de ZOMIG Instant n'est pas recommandée chez les enfants

##### *Utilisation chez les adolescents (12-17 ans)*

L'efficacité des comprimés de ZOMIG chez les enfants 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. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de ZOMIG Instant n'est pas recommandé chez les adolescents.

#### Populations particulières

##### *Utilisation chez des patients de plus de 65 ans*

La sécurité et l'efficacité du zolmitriptan chez les personnes de plus de 65 ans n'ont pas été établies. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de ZOMIG Instant n'est pas recommandé chez les personnes âgées.

##### *Patients atteints d'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.

##### *Patients atteints d'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 recommandée chez les patients qui prennent des inhibiteurs spécifiques de la CYP 1A2 tels que la fluvoxamine et les quinolones (par ex. la ciprofloxacine).

### Mode d'administration

La plaquette sera ouverte comme indiqué sur la feuille d'aluminium (les comprimés ne peuvent pas être poussés au travers de la feuille d'aluminium). Le comprimé de ZOMIG Instant sera déposé sur la langue, où il se dispersera et sera avalé avec la salive.

Il n'est pas nécessaire de prendre le comprimé avec de l'eau ; 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 ZOMIG Instant peut être retardée, ce qui peut à son tour retarder le début de l'action.

### **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 médicaments (agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>) 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 doit 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 5HT<sub>1B/1D</sub> 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 potentielles, avant de traiter les maux de tête chez des patients dont l'état migraineux n'a pas été diagnostiqué auparavant et chez des patients migraineux qui présentent des symptômes atypiques. Le zolmitriptan n'est pas indiqué dans la migraine hémiplégique, basilaire ou ophthalmoplégique. Chez des patients traités par des agonistes du 5HT<sub>1B/1D</sub>, on a rapporté des cas d'apoplexie et d'autres événements cérébrovasculaires. Il faut noter que les patients migraineux peuvent présenter des risques de certains événements 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 5HT<sub>1B/1D</sub>, 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 postménopausées 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 des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, 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 du 5HT<sub>1B/1D</sub>, 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.

Un syndrome sérotoninergique a été signalé lors de l'utilisation combinée de triptans et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Le syndrome sérotoninergique est une affection potentiellement mortelle et le diagnostic est probable lorsque (en présence d'un agent sérotoninergique) l'un des éléments suivants est observé:

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

Une observation attentive du patient est conseillée si un traitement concomitant par ZOMIG et un ISRS ou un SNRI est nécessaire, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations posologiques (voir rubrique 4.5).

L'arrêt des médicaments sérotoninergiques entraîne généralement une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la gravité des symptômes.

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.

Zomig Instant 2,5 mg contient 5 mg d'aspartame dans chaque comprimé orodispersible de 2,5 mg. Zomig Instant 5 mg contient 10 mg d'aspartame dans chaque comprimé orodispersible de 5 mg. L'aspartame est une source de phénylalanine. On doit informer les patients atteints de phénylcétonurie que Zomig Instant contient de la phénylalanine (un composant de l'aspartame). Chaque comprimé de

2,5 mg contient 2,81 mg de phénylalanine, et chaque comprimé de 5 mg contient 5,62 mg de phénylalanine.

Aucune donnée non-clinique ni clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation d'aspartame chez les nourrissons de moins de 12 semaines.

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

Zomig Instant 2,5 mg contient 0,0000032 mg d'alcool benzylique dans chaque comprimé orodispersible.

Zomig Instant 5 mg contient 0,0000064 mg d'alcool benzylique dans chaque comprimé orodispersible. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

#### **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 ne survient aucune interaction pharmacocinétiquement ou cliniquement significative entre le 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 du 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'AUC (« Area Under the Curve ») du zolmitriptan et une valeur triplée de l'AUC 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.

Ces 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'AUC de 48 %. En plus, la demi-vie et l'AUC du métabolite actif N-déméthylé (N-desmethylzolmitriptan) avaient doublé. Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan par 24 heures est recommandée 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).

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

A l'instar d'autres agonistes des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub>, le zolmitriptan peut ralentir l'absorption d'autres médicaments.

L'administration concomitante d'autres agonistes du 5HT<sub>1B/1D</sub> 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 du 5HT<sub>1B/1D</sub>.

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

#### 4.6 Grossesse et allaitement

##### Grossesse

La sécurité de ce médicament lors de la grossesse 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

ZOMIG Instant n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable 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 ils disparaissent spontanément sans traitement supplémentaire.

Les définitions suivantes sont d'application sur la fréquence 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

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
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	légère élévation 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, besoin fréquent d'uriner
	Très rare	besoin urgent d'uriner
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	asthénie, sensation de lourdeur, sensation de constriction, 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 le système national de déclaration – voir [détails](#) ci-dessous.

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Surdosage**

Les volontaires qui ont reçu une dose orale unique 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 signes 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 (5HT<sub>1</sub>).  
Code ATC : N02CC03.

#### Mécanisme d'action

Il a été démontré que le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5HT<sub>1B/1D</sub> responsables de la contraction vasculaire. Le zolmitriptan présente une grande affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub> recombinants humains et une affinité moins marquée pour les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>. Le zolmitriptan ne possède pas d'affinité significative ni d'activité pharmacologique pour d'autres sous-types de récepteur 5HT (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) 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, des 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 des comprimés classiques de ZOMIG Oral, l'efficacité commence à se manifester après une heure ; par contre, l'efficacité était plus marquée 2-4 heures plus tard pour les maux de tête et autres symptômes de la migraine tels que nausées, photophobie et phonophobie.

Le zolmitriptan sous forme de comprimés classiques de ZOMIG Oral 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 avait un effet préventif sur la céphalée liée à la migraine : ZOMIG Instant 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 de comprimés classiques de ZOMIG Oral chez l'homme. La biodisponibilité moyenne absolue du composé-mère est d'environ 40 %.

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 AUC 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 volontaires sains ; 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.

ZOMIG Instant est bio-équivalent au comprimé classique de ZOMIG Oral en termes de AUC et  $C_{max}$  pour le zolmitriptan et son métabolite actif N-desmethylzolmitriptan. 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).

### Distribution

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%).

### Biotransformation

Le métabolisme du zolmitriptan dépend du CYP1A2 et le métabolisme du métabolite actif N-desmethylzolmitriptan se fait via le système enzymatique de la monoamine oxydase A (MAOA).

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. Le métabolite N-déméthyle est actif alors que les autres ne le sont pas. Le métabolite N-déméthyle est également un agoniste du récepteur 5HT<sub>1B/1D</sub>, et s'est révélé 2 à 6 fois plus puissant que le zolmitriptan sur des modèles animaux. 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 ZOMIG Instant.

### Élimination

Le zolmitriptan est largement éliminé par biotransformation dans le foie, suivie par l'excrétion des métabolites dans l'urine. Plus de 60% d'une dose orale unique sont excrétés dans les urines (principalement sous forme du métabolite acide indolacétique) et 30 % environ sont excrétés dans les selles principalement 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. 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.

### Populations particulières

#### 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 sujets sains, même si les AUC du composé-mère et du métabolite actif n'étaient que légèrement élevées (16% et 35% respectivement), avec une augmentation de la demi-vie d'une heure jusqu'à 3 - 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'AUC 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 N-desmethylzolmitriptan, l'AUC 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 sujets âgés en bonne santé était comparable à celle de jeunes volontaires sains.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets lors d'études portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique.

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 carcinogénicité chez la souris et le rat, on n'a observé aucune tumeur considérée comme pertinente pour l'usage clinique.

A l'instar des autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1B/1D</sub>, le zolmitriptan se lie à la mélanine.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

aspartame E-951  
acide citrique anhydre  
dioxyde de silice colloïdale anhydre  
crospovidone  
stéarate de magnésium  
mannitol

cellulose microcristalline  
arôme d'orange (contient d'alcool benzylique)  
bicarbonate de sodium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

ZOMIG Instant-2,5 : 3 ans.

ZOMIG Instant-5 : 2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Comprimés à 2,5 mg ou 5 mg dans des plaquettes avec une feuille d'aluminium à enlever.  
Les cartons contiennent : 2, 6 ou 12 (2x6) comprimés avec ou sans étui.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

SA Grünenthal NV  
Lenneke Marelaan 8  
1932 St-Stevens-Woluwe  
Belgique

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique  
ZOMIG Instant-2,5: BE207541  
ZOMIG Instant-5: BE273682

Luxembourg  
Zomig Instant 2,5: 2009020163 (Nationaal n°:  
0279953 (6) ; 0279967 (12))  
Zomig Instant 5: 2009020164

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

Date de première autorisation :  
ZOMIG Instant-2,5 : 20/12/1999  
ZOMIG Instant-5 : 06/06/2005

Date de dernier renouvellement : 7/11/2008

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

Date d'approbation : 06/2024