

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOMIG Nasal-5, 5 mg/Dose, solution pour pulvérisation nasale
ZOMIG Nasal-2,5, 2,5 mg/Dose, solution pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ZOMIG Nasal-5, solution pour pulvérisation nasale contient 50 mg de zolmitriptan/ml, ce qui correspond à 5 mg de zolmitriptan par dose.

ZOMIG Nasal-2,5, solution pour pulvérisation nasale contient 25 mg de zolmitriptan/ml, ce qui correspond à 2,5 mg de zolmitriptan par dose.

La solution est tamponnée à pH 5.0.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

Liquide limpide, incolore à jaune. Contenu dans des flacons en verre insérés dans un dispositif pour pulvérisation nasale, à usage unique.

Le dispositif est à usage unique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZOMIG Nasal est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour le traitement aigu des maux de tête liés à la migraine avec ou sans aura et chez les adultes pour le traitement aigu de la céphalée de Horton (Céphalée de Cluster).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de la migraine

Adultes

La dose de ZOMIG Nasal recommandée pour traiter une crise de migraine est de 2,5 mg ou 5 mg. Chez les patients pour lesquels une dose de 2,5 mg n'a pas apporté d'effet satisfaisant, une dose de 5 mg administrée lors de crises ultérieures pourra être efficace. On recommandera de prendre ZOMIG Nasal aussi vite que possible après le début de la migraine, mais il sera aussi efficace s'il est pris à un stade ultérieur.

Adolescents (à partir de 12 ans)

La dose de ZOMIG Nasal recommandée pour traiter une crise de migraine est de 2,5 mg ou 5 mg. Chez les patients pour lesquels une dose de 2,5 mg n'a pas apporté d'effet satisfaisant, une dose de 5 mg administrée lors de crises ultérieures pourra être efficace. On recommandera de prendre ZOMIG

Nasal aussi vite que possible après le début de la migraine, mais il sera aussi efficace s'il est pris à un stade ultérieur.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent dans les 24 heures qui suivent la réponse initiale, on pourra prendre une 2^{ème} dose. Si une 2^{ème} dose se révèle nécessaire, elle ne sera pas administrée dans les 2 heures qui suivent la dose initiale. Si le patient ne répond pas à la 1^{ère} dose, il est improbable qu'une 2^{ème} dose soit efficace pour cette même crise. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg, on ne prendra donc pas plus de 2 doses de zolmitriptan 5 mg au cours d'une période de 24 heures.

Chez les adultes, ZOMIG Nasal procure une alternative aux comprimés de ZOMIG et il peut être particulièrement utile chez les patients qui souffrent de nausées et de vomissements pendant la crise de migraine. Il faut cependant remarquer qu'il est possible que des doses identiques de ZOMIG en comprimés et de ZOMIG Nasal n'aient pas la même efficacité (voir rubrique 5.1).

Traitement de la céphalée de Horton

La dose de ZOMIG Nasal recommandée pour traiter une crise de céphalées de Horton est de 5 mg ou 10 mg. Chez les patients pour lesquels une dose de 5 mg n'apporte pas d'effet satisfaisant, une dose de 10 mg administrée lors de crises ultérieures pourra être efficace. On recommandera d'utiliser ZOMIG Nasal aussi vite que possible après le début de la céphalée de Horton.

La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg, on ne prendra donc pas plus de 4 doses de 2,5 mg de zolmitriptan ou 2 doses de 5 mg de zolmitriptan au cours d'une période de 24 heures.

ZOMIG Nasal n'est pas indiqué pour le traitement prophylactique de la migraine ou des céphalées de Horton.

Population pédiatrique

Utilisation chez les enfants (de moins de 12 ans)

L'efficacité du ZOMIG Nasal chez les enfants de 6 à < 12 ans n'a pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 6 ans. L'utilisation de ZOMIG Nasal chez les enfants <12 ans n'est donc pas recommandé.

Populations particulières

Utilisation chez les patients de plus de 65 ans

La sécurité et l'efficacité de ZOMIG Nasal chez les personnes de plus de 65 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de ZOMIG Nasal chez les personnes âgées n'est donc pas recommandé.

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

Si la clairance de la créatinine est supérieure à 15 ml/minute, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Recommandations posologiques en cas d'interactions (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 ZOMIG Nasal par 24 heures est recommandée pour les patients qui prennent de la cimétidine.

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

Mode d'administration

Traitement de la migraine

ZOMIG Nasal est administré en dose unique dans une narine.

Traitement de la céphalée de Horton

Les patients souffrant de céphalées de Horton peuvent avoir une narine bouchée du même côté que leurs maux de tête. Dans ce cas, il est recommandé d'administrer ZOMIG Nasal dans la narine située du côté opposé à la douleur.

4.3 Contre-indications

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

Hypertension modérée et sévère et hypertension légère non contrôlée.

Cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs 5HT_{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 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 ou de dérivés de l'ergotamine (dont le méthysergide) et d'autres agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D} avec le 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 ou une céphalée de Horton a été clairement diagnostiquée. Comme pour les autres traitements de maux de tête aigus, il faudra au préalable exclure l'existence d'autres affections neurologiques sévères potentielles, avant de traiter les patients souffrant de migraines ou de céphalées de Horton non diagnostiquées 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 5HT_{1B/1D},

on a rapporté des cas d'apoplexie et d'autres évènements cérébrovasculaires. Il faut noter que les patients peuvent présenter des risques de certains évènements 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_{1B/1D}, on a très rarement signalé des cas de vasospasme coronaire, d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde. Chez les patients présentant des facteurs de risque d'ischémie cardiaque (p.ex. tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, facteur héréditaire), une évaluation cardiovasculaire devra être effectuée avant de commencer un traitement par le zolmitriptan (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 des récepteurs 5HT_{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 du 5HT_{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.

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.

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

Interactions pharmacodynamiques

Les données observées chez des volontaires sains laissent supposer qu'il ne survient aucune interaction 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).

Interactions pharmacocinétiques (effets du zolmitriptan sur le profil pharmacocinétique d'autres médicaments)

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.

Un traitement par inhibiteurs puissants du CYP1A2 peut augmenter les concentrations plasmatiques de zolmitriptan et réduire les concentrations du métabolite actif. On n'en connaît pas la signification clinique. Une réduction de la dose est recommandée pour des médicaments de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (p. ex. la ciprofloxacine).

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 re-capture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la re-capture 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_{1B/1D}, le zolmitriptan peut ralentir l'absorption d'autres médicaments.

L'administration concomitante d'autres agonistes du 5HT_{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 du 5HT_{1B/1D}.

Interactions pharmacocinétiques (effets d'autres médicaments sur le profil pharmacocinétique du zolmitriptan)

Les études d'interactions menées avec la caféine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, le paracétamol, la métoclopramide, le pizotifène, la fluoxétine, la rifampicine et le propranolol, n'ont montré aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du zolmitriptan ou de son métabolite actif.

L'absorption et la pharmacocinétique du zolmitriptan ne sont pas altérées par l'administration préalable de xylométazoline, un vasoconstricteur sympathomimétique.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes. Cependant, il n'y a pas d'indication d'une différence dans le profil d'interaction chez les adolescents.

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. Pour cette raison, la prudence s'impose 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 Nasal 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 conduisent des véhicules ou utilisent des machines 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 |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | perturbations du goût |

| Classes de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|--------------|--|
| | 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 respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Saignement de nez, inconfort de la cavité nasale, rhinite non-infectieuse |
| 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 |

La fréquence des effets indésirables locaux dépend de la dose.

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

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables sont similaires chez les adultes et les adolescents.

Population pédiatrique

Les données d'un essai clinique multicentrique, en double aveugle, randomisée contrôlée par placebo, croisé portant sur 168 sujets pédiatriques (6 à 11 ans) souffrant de migraine ainsi que les données post-commercialisation appuient le profil d'effets indésirables. Le type et la sévérité des effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Cependant, aucune déclaration ne peut être faite concernant les fréquences. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été identifié à partir de l'essai pédiatrique terminé pour le groupe d'âge étudié.

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
Division Vigilance

| | |
|---------------------------------------|---|
| Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES | Boîte postale 97 1000 BRUXELLES Madou |
|---------------------------------------|---|

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be
e-mail: adr@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

4.9 Surdosage

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

La demi-vie d'élimination du 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 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 (5HT₁).

Code ATC : N02CC03.

Mécanisme d'action

Il a été démontré que le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5HT_{1B/1D} responsables de la contraction vasculaire. Le zolmitriptan présente une grande affinité pour les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} recombinants humains et une affinité moins marquée pour les récepteurs 5HT_{1A}. Le zolmitriptan ne possède pas d'affinité significative ni d'activité pharmacologique pour d'autres sous-types de récepteur 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) 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, il a été montré que la proportion de patients présentant des effets indésirables augmente avec la dose (voir rubrique 4.8).

Traitement aigu de la migraine

Dans un essai clinique mené avec ZOMIG Nasal et incluant un peu plus de 1 300 patients migraineux traités pour 3 crises de migraines avec une dose de 2,5 mg, on a constaté, 2 heures après l'administration, une diminution des maux de tête du stade sévère/modéré à faible/nul dans 59 % des crises, alors que la douleur disparaissait dans 26 % des crises. Pour une dose de 5 mg, les résultats étaient respectivement de 70 % et 36 % et pour le placebo de 31 % et 8 % respectivement. Après administration des 2 doses, on a observé un effet initial sur le mal de tête statistiquement significatif après 15 min (dans 8 et 11 % des crises, pour ZOMIG Nasal-2,5 et ZOMIG Nasal-5 respectivement ; pour le placebo le résultat était de 5 %). En raison des différents profils pharmacocinétiques de la forme orale et de la forme nasale, il est possible que les patients traités par la solution pour pulvérisation nasale à 2,5 mg n'atteignent pas les mêmes critères d'efficacité aux derniers moments que ceux qui ont pris un comprimé à 2,5 mg.

Administré sous forme de comprimés classiques, ZOMIG 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 ZOMIG en comprimés classiques, pris pendant l'aura, avait un effet préventif sur la céphalée liée à la migraine : ZOMIG Nasal sera donc pris à l'apparition de la céphalée migraineuse.

Patients adolescents migraineux

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, croisée sur 2 périodes, a été conduite dans le but d'évaluer l'efficacité du zolmitriptan 5 mg pour pulvérisation nasale dans le traitement aigu du mal de tête lié à la migraine.

L'étude comprenait une comparaison avec un placebo en simple aveugle pour chacune des 2 attaques et incluait 171 adolescents évaluable de 12 à 17 ans.

Les résultats sur les mesures primaires d'efficacité d'une réponse à un mal de tête d'une heure (défini comme une amélioration de l'intensité du mal de tête lié à la migraine de sévère ou modéré à faible ou nul) et d'une réponse à un mal de tête soutenu de 2 heures étaient respectivement de 58,1% versus 43,3% ($p=0,013$) et 51,4% versus 33,1 % ($p=0,003$), pour le zolmitriptan versus placebo. De plus, 27,7% et 39,2% des patients traités avec le zolmitriptan étaient libérés de la douleur en respectivement 1 et 2 heures versus 10,2 % et 18,9% respectivement chez les patients recevant un placebo ($p<0,001$).

Patients pédiatriques migraineux

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée contrôlée par placebo, croisée à 2 voies avec une extension ouverte a été menée pour évaluer l'efficacité du zolmitriptan 5 mg, 2,5 mg ou 1 mg de spray nasal dans le traitement aigu de la migraine. L'étude comprenait un défi placebo en simple aveugle pour une attaque et incluait 168 sujets évaluable âgés de 6 à 11 ans.

Le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint et l'efficacité clinique dans ce groupe de patients n'a pas été établie.

Traitement aigu de la céphalée de Horton

Deux essais cliniques contrôlés avec un design comparable ont groupé un total de 121 patients, chacun traité pour 3 crises de céphalées de Horton. Dans une analyse combinée de ces 2 études avec 5 mg de ZOMIG Nasal, on a constaté, 30 minutes après l'administration, une diminution statistiquement significative des maux de tête du stade très sévère/sévère/modéré à faible/nul chez 48,3% des patients, contre 29,5% pour le placebo. La douleur a disparu chez 34,8% des patients contre 19,3% pour le placebo. Pour une dose de 10 mg, les résultats étaient respectivement de 63,1% et 44% pour la réponse au mal de tête et la disparition de la douleur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intra-nasale une partie de la dose semble être directement absorbée dans le nasopharynx. Le profil pharmacocinétique individuel du zolmitriptan après administration nasale met en évidence deux pics de 0,5 à 5 heures après l'administration. Le T_{max} médian se situe aux alentours de 2 heures. 15 minutes après administration d'une pulvérisation nasale de zolmitriptan à des volontaires sains, on a obtenu en moyenne une C_{max} de 40%. Pour le métabolite actif, N-déméthylzolmitriptan, le T_{max} médian est légèrement différé (3 heures environ pour une dose de 2,5 mg et à peu près 5 heures pour une dose de 5 mg). Les concentrations plasmatiques de zolmitriptan et de son métabolite, le N-desmethylzolmitriptan, se maintiennent jusqu'à 6 heures avec des concentrations moyennes, après 6 heures équivalant approximativement à 40% de la C_{max} pour le zolmitriptan et à 60% de la C_{max} pour le N-desmethylzolmitriptan. La comparaison entre l'aire sous la courbe AUC pour une dose intra-nasale de 2,5 mg (22,4 ng.hr/ml) relativement à la valeur observée pour une dose orale de 2,5 mg (22,0 ng.hr/ml) montre que la bio-équivalence relative de l'administration intra-nasale de zolmitriptan par rapport à l'administration orale est de 102 %.

Le zolmitriptan est rapidement et bien absorbé (au moins 64%) après administration orale. La bio-disponibilité moyenne absolue du composé-mère est d'environ 40%.

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 orales 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 orale 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.

Les concentrations plasmatiques et le profil pharmacocinétique du zolmitriptan et de ses 3 métabolites majeurs sont similaires pour la pulvérisation nasale et les comprimés conventionnels.

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 d'environ 25 %.

Biotransformation

Il existe trois métabolites importants : le dérivé de l'acide indolacétique (principal métabolite du plasma et des urines), les analogues N-oxyde et N-déméthyle. Le métabolite N-déméthyle est pharmacologiquement actif alors que les autres ne le sont pas. Le zolmitriptan est métabolisé par le CYP1A2 avec formation d'un métabolite actif, le N-déméthylzolmitriptan, qui est également un agoniste du 5HT_{1B/1D}, et s'est révélé 2 à 6 fois plus puissant que le zolmitriptan sur des modèles animaux. Ce métabolite actif est ensuite transformé via la MAO-A.

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.

Elimination

Le zolmitriptan est largement éliminé par bio-transformation 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.

L'élimination du zolmitriptan et du métabolite actif, le N-desmethylzolmitriptan, après administrations orale et intra-nasale semble similaire ; la demi-vie d'élimination ($t^{1/2}$) moyenne du zolmitriptan est de 3 heures environ. 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 par rapport aux volontaires sains) chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal modérément à sévèrement perturbé, même si les AUC du composé-mère et du métabolite actif n'étaient que légèrement plus 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.

Population pédiatrique

Les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les adolescents et les adultes. L'exposition au zolmitriptan est similaire à légèrement réduite chez les adolescents par comparaison avec les adultes. De façon similaire, l'exposition au métabolite actif est légèrement augmentée. Ces différences ne sont probablement pas significatives d'un point de vue clinique.

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_{1B/1D}, le zolmitriptan se lie à la mélanine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

acide citrique, anhydre
phosphate disodique (dihydraté ou dodécadihydraté)
eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

ZOMIG Nasal-2,5 : 2 ans.
ZOMIG Nasal-5 : 30 mois.

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

Flacons en verre (Ph Eur de type 1) fermés par des bouchons en chlorobutyl et munis de nébulisateurs.

Solution pour pulvérisation nasale à 2,5 mg/dose : dispositif de pulvérisation à usage unique contenant 0,1 ml de solution. Chaque conditionnement contient 1, 2 ou 6 dispositifs à usage unique pour pulvérisation nasale.

Solution pour pulvérisation nasale à 5 mg/dose : dispositif de pulvérisation à usage unique contenant 0,1 ml de solution. Chaque conditionnement contient 1, 2, 6 ou 18 dispositifs à usage unique pour pulvérisation nasale.

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

ZOMIG Nasal-2,5 : BE241184

ZOMIG Nasal-5 : BE241193

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

Date de première autorisation : 02/12/2002.

Date de dernier renouvellement : 7/11/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2023