

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOLMITRIPTAN VIATRIS 2,5 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 2,5 mg de zolmitriptan.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé orodispersible contient 5 mg d'aspartam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé orodispersible blanc à blanc cassé, rond, plat et biseauté, de 6,5 mm de diamètre, avec « M » gravé sur une face et « ZT1 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ZOLMITRIPTAN VIATRIS est indiqué chez les adultes à partir de 18 ans pour le traitement aigu de la crise de migraine avec ou sans aura.

ZOLMITRIPTAN VIATRIS n'est pas indiqué dans la prophylaxie de la migraine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de ZOLMITRIPTAN VIATRIS pour le traitement d'une crise de migraine est de 2,5 mg. Il est conseillé de prendre le zolmitriptan le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée migraineuse. Cependant, il est aussi efficace lorsqu'il est administré plus tard.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent dans les 24 heures suivant la réponse initiale, une seconde dose peut être prise. En cas de besoin d'une seconde dose, celle-ci ne doit pas être prise dans les 2 heures suivant la prise de la première dose. Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, il est peu probable qu'une seconde dose apportera un bénéfice pour la même crise.

Si un patient n'est pas soulagé de façon satisfaisante avec des doses de 2,5 mg, des doses de 5 mg de zolmitriptan pourront être envisagées pour les crises suivantes. La prudence est recommandée en raison d'un risque accru d'effet indésirable. La supériorité de la dose de 5 mg comparée à la dose de 2,5 mg n'a pas pu être démontrée lors d'une étude clinique contrôlée. Néanmoins, une dose de 5 mg peut être bénéfique pour certains patients.

La dose maximale ne doit pas dépasser 10 mg par 24 heures. Ne pas prendre plus de 2 doses de ZOLMITRIPTAN VIATRIS au cours d'une période de 24 heures.

Populations particulières

Utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans

La sécurité d'emploi et l'efficacité du zolmitriptan chez les personnes âgées de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de ZOLMITRIPTAN VIATRIS chez les personnes âgées n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

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

Interactions nécessitant un ajustement de dose (voir rubrique 4.5)

Pour les patients prenant des inhibiteurs de la MAO-A, une dose maximale de 5 mg en 24 heures est recommandée.

Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan en 24 heures est recommandée chez les patients prenant de la cimétidine.

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

Population pédiatrique

Utilisation chez les enfants (de moins de 12 ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité des comprimés de zolmitriptan chez les enfants âgés de 0 à < 12 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de ZOLMITRIPTAN VIATRIS n'est pas recommandée chez les enfants.

Adolescents (de 12 à 17 ans)

L'efficacité des comprimés de zolmitriptan 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. Par conséquent, l'utilisation de ZOLMITRIPTAN VIATRIS n'est pas recommandée chez les adolescents.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé n'a pas besoin d'être pris avec une boisson. Il se dissout sur la langue et s'avale avec la salive. Cette formulation peut être utilisée lorsqu'une boisson n'est pas disponible, ou pour éviter les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner la prise de comprimés avec une boisson.

Néanmoins, l'apparition de l'effet peut être retardée en raison du délai d'absorption du zolmitriptan contenu dans ZOLMITRIPTAN VIATRIS.

La plaquette thermoformée doit être ouverte comme indiqué sur la feuille d'aluminium (les comprimés ne doivent pas être expulsés à travers cette feuille). Le comprimé de ZOLMITRIPTAN VIATRIS doit être placé sur la langue, où il se dissoudra et sera avalé avec la salive.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Hypertension modérée ou sévère et hypertension bénigne non contrôlée.
- Cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$) a été associée à des vasospasmes coronariens, ce qui a entraîné l'exclusion des patients présentant une cardiopathie ischémique dans les essais cliniques. Le zolmitriptan ne doit donc pas être administré chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou une pathologie cardiaque ischémique, un vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), une pathologie vasculaire périphérique ou chez les patients présentant des symptômes ou des signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- L'association d'ergotamine, de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide), sumatriptan, naratriptan et autres agonistes du récepteur $5HT_{1B/1D}$ est contre-indiquée avec le zolmitriptan (voir rubrique 4.5).
- Le zolmitriptan ne doit pas être administré chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le zolmitriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine. Comme avec les autres traitements de la crise de migraine aiguë, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine, ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Le zolmitriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplésiques, basilaires ou ophtalmoplégiques. Des AVC et autres événements cérébrovasculaires ont été rapportés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$. Il faut noter que les patients migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue d'événements vasculaires cérébraux.

Le zolmitriptan ne doit pas être administré chez les patients présentant un syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou souffrant d'arythmie associée à une voie de conduction cardiaque accessoire.

Dans de très rares cas, comme avec d'autres agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, des cas de vasospasme coronarien, angine de poitrine et infarctus du myocarde ont été rapportés. Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique (par exemple, tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, diabète, antécédents familiaux), sans un bilan cardiovasculaire préalable (voir rubrique 4.3). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les

patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente. Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}, des sensations de lourdeur, pression ou oppression dans la région précordiale (voir rubrique 4.8) ont été rapportées après l'administration de zolmitriptan. En cas de douleurs thoraciques ou de symptômes évoquant une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de zolmitriptan jusqu'à ce qu'une évaluation médicale appropriée soit réalisée.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}, des augmentations transitoires de la pression artérielle ont été rapportées chez des patients avec ou sans antécédents d'hypertension. Très rarement, ces augmentations transitoires de la pression artérielle ont été associées à des événements cliniques significatifs. Ne pas dépasser la dose recommandée de zolmitriptan.

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 zolmitriptan et un ISRS ou un IRSN 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 d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause) de l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

La prévention des crises migraineuses, lorsque le zolmitriptan est administré par voie orale sous forme de comprimés classiques au moment de l'aura, n'a pas été démontrée. ZOLMITRIPTAN VIATRIS doit donc être pris au cours de la céphalée migraineuse.

Ce médicament contient 5 mg d'aspartam par comprimé orodispersible. Ce médicament contient de l'aspartam, une source de phénylalanine, ce qui peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.

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

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

Des données chez le sujet sain suggèrent qu'il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques ou cliniques significatives entre le zolmitriptan et l'ergotamine. Toutefois, le risque accru de vasospasme coronarien représente une possibilité théorique et l'administration concomitante est contre-indiquée. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures suite à l'utilisation de préparations à base d'ergotamine avant l'administration de zolmitriptan. Inversement, il est conseillé d'attendre au moins six heures suite à l'utilisation de zolmitriptan avant l'administration d'un produit à base d'ergotamine (voir rubrique 4.3).

Suite à l'administration de moclobémide, un inhibiteur spécifique de la MAO-A, une légère augmentation (26 %) de l'ASC pour le zolmitriptan et une augmentation 3 fois supérieure de l'ASC du métabolite actif ont été observées. C'est pourquoi une prise maximale de 5 mg de zolmitriptan en 24 heures est recommandée chez les patients prenant un inhibiteur de la MAO-A. Les médicaments ne doivent pas être utilisés en association si des doses de moclobémide supérieures à 150 mg deux fois par jour sont administrées.

Suite à l'administration de cimétidine, un inhibiteur du P450 général, la demi-vie du zolmitriptan a été augmentée de 44 % et l'ASC a augmenté de 48 %. De plus, la demi-vie et l'ASC du métabolite actif N-desméthylé (N-desméthylzolmitriptan) ont doublé. Une dose maximale de 5 mg de zolmitriptan en 24 heures est recommandée pour les patients prenant de la cimétidine. En fonction du profil général d'interaction, une interaction avec des inhibiteurs spécifiques du CYP 1A2 ne peut être exclue. La même réduction de posologie est donc recommandée avec des composés de ce type, comme la fluvoxamine et les quinolones (par exemple, la ciprofloxacine).

La sélégiline (un inhibiteur de la MAO-B) et la fluoxétine (un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ISRS) n'ont pas entraîné d'interaction pharmacocinétique avec le zolmitriptan. Toutefois, des cas isolés décrivant des patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et anomalies neuromusculaires) ont été rapportés suite à l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec des 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*).

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}, le zolmitriptan peut retarder l'absorption d'autres médicaments.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament dans l'utilisation au cours de la grossesse chez l'Homme n'a pas été établie. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène direct. Toutefois, certains résultats d'études d'embryotoxicité ont suggéré une viabilité altérée de l'embryon. L'administration de zolmitriptan ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés pour la mère sont supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

Des études ont montré que le zolmitriptan passe dans le lait des animaux allaitant. Il n'existe aucune donnée chez l'Homme sur le passage de zolmitriptan dans le lait. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration de zolmitriptan chez les femmes allaitantes.

L'exposition du nouveau-né doit être minimisée 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

ZOLMITRIPTAN VIATRIS n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune altération significative de la performance des tests psychomoteurs avec des doses allant jusqu'à 20 mg de zolmitriptan n'a été mise en évidence dans un petit groupe de volontaires sains. La prudence est recommandée chez les patients effectuant des tâches nécessitant une certaine habileté (par exemple, conduite de véhicule ou utilisation de machines), car une somnolence ou d'autres symptômes peuvent survenir lors d'une crise de migraine.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables éventuels sont habituellement transitoires, ont tendance à apparaître dans les quatre heures suivant l'administration, ne sont pas plus fréquents suite à une administration répétée et disparaissent spontanément sans traitement.

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

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100) ; rare (? 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité, comprenant urticaire, angio-œdème et réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Fréquent : anomalies ou troubles de la sensibilité, vertiges, céphalées, hyperesthésie, paresthésie, somnolence, sensation de chaleur.

Affections cardiaques

Fréquent : palpitations.

Peu fréquent : tachycardie.

Très rare : infarctus du myocarde, angine de poitrine, vasospasme coronarien.

Affections vasculaires

Peu fréquent : légère augmentation de la pression artérielle, augmentation transitoire de la pression artérielle.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales ; nausées ; vomissements ; sècheresse de la bouche, dysphagie.

Très rare : ischémie ou infarctus (par exemple, ischémie intestinale, infarctus intestinal, infarctus splénique) qui peut se manifester sous forme de diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : faiblesse musculaire, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : polyurie, miction fréquente.

Très rare : miction impérieuse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, lourdeur, oppression, douleur ou pression au niveau de la gorge, du cou, des membres ou de la poitrine.

Certains symptômes peuvent faire partie de la crise 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site Internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Les volontaires sains recevant des doses orales uniques de 50 mg présentent fréquemment une sédation.

La demi-vie d'élimination des comprimés de zolmitriptan est de 2,5 à 3 heures (voir rubrique 5.2) et, en cas de surdosage avec le zolmitriptan, la surveillance des patients devra être poursuivie pendant au moins 15 heures ou tant que les symptômes ou signes persistent.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du zolmitriptan. En cas d'intoxication grave, une surveillance en soins intensifs est recommandée, celle-ci inclut le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, une ventilation et une oxygénation adéquate, le contrôle et le maintien des fonctions cardiovasculaires.

L'effet d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur les concentrations sériques du zolmitriptan est inconnu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques ; préparations antimigraineuses, agonistes sélectifs de la sérotonine (5HT₁), Code ATC : N02CC03.

Mécanisme d'action

Le zolmitriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B/1D} qui induisent la contraction vasculaire. Le zolmitriptan présente une forte affinité pour les récepteurs recombinants humains

5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}. Le zolmitriptan ne présente aucune affinité ou activité pharmacologique significative avec les autres sous-types de récepteurs de la 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) ou récepteurs adrénergiques, histaminiques, muscariniques ou dopaminergiques.

Effets pharmacodynamiques

Chez l'animal, l'administration de zolmitriptan induit une vasoconstriction de la circulation artérielle carotidienne. En outre, des données expérimentales chez l'animal suggèrent que le zolmitriptan inhibe l'activité périphérique et centrale du nerf trijumeau en inhibant la libération de neuropeptides (peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), peptide intestinal vaso-actif (VIP) et substance P).

Efficacité clinique et sécurité

Dans les études cliniques avec des comprimés classiques de zolmitriptan, le début de l'efficacité est apparent au bout d'une heure, avec une efficacité accrue entre 2 et 4 heures sur les céphalées et autres symptômes de la migraine, comme les nausées, la photophobie et la phonophobie.

Le zolmitriptan, lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de comprimés classiques, est efficace dans la migraine avec ou sans aura et dans la migraine associée aux menstruations. La prévention des crises migraineuses, lorsque le zolmitriptan est administré par voie orale sous forme de comprimés classiques au moment de l'aura, n'a pas été démontrée. ZOLMITRIPTAN VIATRIS doit donc être pris au cours de la phase céphalalgique de la migraine.

Population pédiatrique

Un essai clinique contrôlé mené chez 696 adolescents migraineux n'a pas démontré 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 sous forme de comprimés classiques est rapidement et efficacement absorbé (au moins 64 %) après l'administration orale chez l'Homme. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est d'environ 40 %.

Chez les volontaires sains, après l'administration d'une dose unique, le zolmitriptan et son métabolite actif, le N-desméthyl, ont une ASC et une C_{max} proportionnelles à la dose dans la fourchette de dose de 2,5 à 50 mg. L'absorption du zolmitriptan est rapide. Chez les volontaires sains, 75 % de la C_{max} sont atteints en 1 heure, puis la concentration plasmatique du zolmitriptan se maintient approximativement à ce niveau jusqu'à 4 à 5 heures après l'administration.

L'absorption du zolmitriptan n'est pas modifiée par la nourriture. La répétition des prises de zolmitriptan n'a pas mis en évidence d'accumulation du produit.

La concentration plasmatique de zolmitriptan et de ses métabolites est plus basse au cours des 4 premières heures après l'administration du médicament lors d'une crise de migraine comparativement à une période sans migraine, ce qui suggère une absorption retardée compatible avec une vitesse réduite de la vidange gastrique observée lors d'une crise de migraine.

Il a été démontré que les comprimés orodispersibles de zolmitriptan sont bio-équivalents aux comprimés classiques en termes d'ASC et de C_{max} pour le zolmitriptan et son métabolite actif N-desméthylzolmitriptan. Les données pharmacologiques cliniques montrent que le t_{max} du zolmitriptan peut apparaître plus tard pour les comprimés orodispersibles (entre 0,6 et 5h, médiane 3h) que pour les comprimés classiques (entre 0,5 et 3 h, médiane 1h30). Le t_{max} pour le métabolite actif était similaire pour les deux formulations (médiane 3h).

Distribution

Le volume de distribution suite à l'administration intraveineuse est de 2,4 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques du zolmitriptan et du métabolite N-desméthyl est faible (approximativement 25 %).

Biotransformation

Le métabolisme du zolmitriptan dépend du CYP1A2 et le métabolisme du métabolite actif N-desméthylzolmitriptan s'effectue via le système enzymatique de la monoamine oxydase A (MAOA). Les trois métabolites principaux sont : l'acide indole acétique (principal métabolite plasmatique et urinaire), les analogues N-oxyde et N-desméthyl. Le métabolite N-desméthylé est actif contrairement aux autres. Le métabolite N-desméthyl, est également un agoniste des récepteurs 5HT_{1B/1D} et il est 2 à 6 fois plus puissant, dans les modèles animaux, que le zolmitriptan. Les concentrations plasmatiques du métabolite N-desméthylé représentent environ la moitié de celles de la molécule mère, ce qui permet de penser qu'il contribue à l'action thérapeutique du zolmitriptan.

Elimination

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

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

La clairance rénale du zolmitriptan et de tous ses métabolites est réduite (7 à 8 fois) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère comparativement aux sujets sains, même si l'ASC de la molécule mère et du métabolite actif est légèrement plus élevée (respectivement de 16 et 35 %) avec une augmentation d'une heure de la demi-vie de 3 à 3,5 heures. Ces paramètres restent dans la gamme des valeurs observées 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 aux métabolites, y compris le métabolite actif, était diminuée. Pour le métabolite actif N[?]desméthylzolmitriptan, 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.

Sujets âgés

La pharmacocinétique du zolmitriptan chez le sujet âgé sain est similaire à celle du volontaire sain jeune.

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 de génotoxicité in vitro et in vivo démontrent que les effets génotoxiques du zolmitriptan ne sont pas attendus dans des conditions d'utilisation clinique normale.

Aucune tumeur suite à une utilisation clinique normale n'a été trouvée chez la souris et le rat dans des études de cancérogénicité.

Comme avec d'autres agonistes des récepteurs de la 5HT_{1B/1D}, le zolmitriptan se lie à la mélanine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, silice colloïdale anhydre, crospovidone (type A), crospovidone (type B), aspartam (E951), cellulose microcristalline, gomme guar, stéarate de magnésium, arôme orange (contient : arôme orange, maltodextrine de maïs, alpha tocophérol (E307)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Plaquette avec suremballage : Après la première ouverture du suremballage, utiliser dans les 90 jours.

Flacon : Après la première ouverture, utiliser dans les 100 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

Flacons : Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 ou 48 comprimés orodispersibles sous plaquettes pelables (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC) ou en blisters unitaires perforés en boîte de 6x1, 12x1 ou 24x1 comprimé orodispersible.

2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 ou 48 comprimés orodispersibles sous plaquettes pelables (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC) ou en blisters unitaires perforés en boîte de 6x1, 12x1, 24x1 ou 48x1 comprimé orodispersible. Les plaquettes sont placées dans une poche triple laminé contenant des sachets de dessicant à base de gel de silice.

100 comprimés orodispersibles en flacon (PEHD) contenant un dessicant à base de gel de silice, un coton absorbant et fermé par un bouchon en polypropylène (PP) opaque blanc.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 219 738 9 1 : 2 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 219 739 5 2 : 3 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 219 740 3 4 : 4 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 219 743 2 4 : 5 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 222 526 9 8 : 6 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 219 746 1 4 : 10 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 222 527 5 9 : 12 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 219 750 9 3 : 18 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 581 568 1 6 : 20 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).

- 34009 581 569 8 4 : 24 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 581 570 6 6 : 48 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 581 571 2 7 : 100 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 219 744 9 2 : 6x1 sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).
- 34009 219 747 8 2 : 12x1 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.