

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES 2,5 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zolmitriptan2,5 mg

Pour un comprimé orodispersible.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé orodispersible, blanc, rond et plat.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le zolmitriptan ne devra pas être utilisé à visée prophylactique.

Il est recommandé de prendre le comprimé le plus tôt possible dès l'apparition de la céphalée migraineuse.

Cependant, le zolmitriptan est aussi efficace lorsqu'il est administré plus tard.

Le zolmitriptan est inefficace lorsqu'il est administré au moment de l'aura. Il est déconseillé de l'administrer au stade de l'aura

Adulte

La dose recommandée pour le traitement de la crise de migraine est de un comprimé à 2,5 mg.

Le comprimé orodispersible se dissout rapidement dans la bouche et peut être avalé sans eau, permettant une administration précoce.

Le comprimé orodispersible peut être utilisé lorsqu'une boisson n'est pas disponible, ou pour éviter les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner la prise de comprimés avec du liquide.

L'efficacité est significative dans l'heure suivant la prise du comprimé.

Toutefois, l'apparition de l'effet pour certains patients peut être retardée en raison de l'absorption plus lente du zolmitriptan sous forme de comprimé orodispersible comparativement au comprimé pelliculé (voir rubrique 5.2).

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise. Le zolmitriptan pourra être utilisé pour la crise suivante.

Si un patient a été soulagé après la première dose mais que les symptômes de la migraine réapparaissent un deuxième comprimé peut être pris dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au-moins 2 heures entre les 2 prises.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg par 24 heures.

Utilisation chez l'enfant (de moins de 12 ans)

L'utilisation de ce médicament ~~ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES~~ n'est pas recommandée chez les enfants car la sécurité et l'efficacité des comprimés de zolmitriptan n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescents (de 12 à 17 ans)

L'utilisation de ce médicament ~~ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES~~ n'est pas recommandée chez les adolescents car l'efficacité de zolmitriptan comprimé n'a pas été démontrée dans un essai clinique contrôlée contre placebo, réalisé chez des patients âgés de 12 à 17 ans.

Sujet âgé (de plus de 65 ans)

La sécurité et l'efficacité du zolmitriptan chez le sujet de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Insuffisant hépatique

En cas d'insuffisance hépatique sévère la dose maximale à ne pas dépasser par jour sera de 5 mg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans l'insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisant rénal

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire ([voir rubrique 5.2](#)).

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal), pathologie artérielle périphérique ou symptômes de pathologie cardiaque ischémique ou signes compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Syndrome de Wolff Parkinson White ou troubles du rythme liés à une voie de conduction accessoire, connus.
- Hypertension modérée ou sévère et hypertension légère non contrôlée.
- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.
- Association à l'ergotamine ou aux dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et association aux autres agonistes des récepteurs 5HT_{1D} (voir rubrique 4.5).
- Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline) (voir rubrique 4.5).
- Association au linézolide.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le zolmitriptan ne doit être utilisé qu'après un diagnostic certain de migraine.

Le zolmitriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, 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. Il faut

noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue d'événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC, AIT).

Des hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes et AVC ont été rapportées chez des patients traitées par des agonistes des récepteurs 5HT₁, dont le zolmitriptan.

Après administration, la prise de zolmitriptan, comme celle d'autres agonistes des récepteurs 5HT₁, peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (voir rubrique 4.8). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre des doses supplémentaires du produit et des explorations appropriées devront être réalisées.

Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardio-vasculaire 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 cardio-vasculaire sous-jacente.

Ne pas dépasser la dose recommandée de zolmitriptan.

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

Associations contre-indiquées

+ IMAO non sélectif (iproniazide)

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

+ IMAO sélectifs A

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

+ IMAO sélectifs B (sélégiline)

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

+ Linézolide (antibactérien)

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

+ Vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide) et autres agonistes des récepteurs 5HT_{1D}

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

Respecter un délai de 24 heures entre l'arrêt du triptan et la prise de l'alcaloïde.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire ou de syndrome serotoninergique.

+ Vasoconstrictions alcaloïdes de l'ergot de seigle (méthylergométrine)

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les

substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Dans l'espèce humaine, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du zolmitriptan lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le zolmitriptan pendant la grossesse.

Allaitement

Chez l'animal, le zolmitriptan est excrété dans le lait.

En l'absence de données spécifiques chez femme allaitante, l'utilisation de zolmitriptan est déconseillée.

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

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sera attirée sur les risques de somnolence ou de vertiges dus à la migraine ou au traitement par le zolmitriptan.

4.8. Effets indésirables

Généraux

Les effets indésirables sont habituellement, transitoires, apparaissent en début de traitement et disparaissent spontanément.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : nausées, vertiges, somnolence, sensations de chaleur, asthénie, sécheresse de la bouche.

Des sensations anormales ont été signalées à type de lourdeur, pression ou oppression, douleur, au niveau de la gorge, du cou, des membres et de la poitrine ainsi que myalgies, faiblesse musculaire, paresthésies ou dysesthésies (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Cardio-vasculaires

Tachycardie, palpitations.

Des augmentations transitoires de la pression artérielle ont été rapportées.

De rares cas d'événements coronariens graves ont été rapportés, incluant arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG, vasospasme des artères coronaires ou infarctus du myocarde.

Quatre épisodes de tachycardie ventriculaire asymptomatique ont été rapportés chez 4 volontaires ayant reçu des doses uniques de 5 ou 10 mg, l'un d'entre eux était porteur d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White.

De rares cas de colites ischémiques ont également déjà été rapportés avec certains agonistes sélectifs des récepteurs 5HT₁.

De très rares cas d'infarctus splénique ont été rapportés.

Système nerveux central

Comme avec tous les antimigraineux, l'usage excessif de zolmitriptan peut conduire à un état de céphalées chroniques quotidiennes nécessitant une fenêtre thérapeutique.

Hypersensibilité/Peau

Réactions d'hypersensibilité allant de l'allergie cutanée (rash, urticaire) à de rares cas de réactions anaphylactiques.

Troubles urinaires

De très rares cas de pollakiurie et de miction impérieuse.

4.9. Surdosage

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

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique du zolmitriptan. En cas d'intoxication sévère, une surveillance intensive est recommandée, en étant particulièrement attentif à la surveillance et au maintien des fonctions ventilatoire et cardio-vasculaire.

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

AGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS 5HT₁, code ATC : N02CC03.

(N: système nerveux central).

Lors des études précliniques, le zolmitriptan s'est avéré être un agoniste sélectif des récepteurs recombinant humains vasculaires 5HT_{1Dα} et 5HT_{1Dβ}. Le zolmitriptan présente une forte affinité pour les récepteurs 5HT_{1D} et une faible affinité pour les récepteurs 5HT_{1A}. Le zolmitriptan ne présente aucune affinité (mesurée par des dosages de radio ligands) ni effets pharmacologiques significatifs sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, adrénergiques alpha₁, alpha₂, beta₁, histaminiques H₁, H₂, muscariniques, dopaminergiques 1 ou 2.

Le système trigémino-vasculaire est impliqué dans la physiopathologie de la migraine.

Chez l'animal, le zolmitriptan, grâce à son activité agoniste sur les récepteurs 5HT₁, induit une vasoconstriction et une inhibition de la libération du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), du peptide vasoactif intestinal (VIP) et de la substance P. Ces deux effets (vasoconstriction et inhibition de la libération de neuropeptides) sont vraisemblablement à l'origine de l'amélioration des crises de migraine, représentée par une disparition de la douleur et des autres symptômes de la migraine dans l'heure suivant l'administration.

Le zolmitriptan est efficace dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine cataméniale.

Outre ses actions périphériques, le zolmitriptan traverse la barrière hémato-méningée et peut accéder ainsi non seulement aux centres périphériques de la migraine mais aussi à ceux du tronc cérébral. Il bloque la voie réflexe vasodilatatrice utilisant les fibres orthodromiques du trijumeau et l'innervation parasympathique de la circulation cérébrale et inhibe ainsi la libération du VIP qui en est le principal neurotransmetteur.

Un essai clinique réalisé chez 696 adolescents migraineux n'a pas montré de supériorité du zolmitriptan en comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, par rapport au placebo. L'efficacité n'a pas été démontrée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES 2,5 mg, comprimé orodispersible

Absorption

Après administration orale, le zolmitriptan est rapidement absorbé chez l'homme (absorption ≥ 64 %) avec une biodisponibilité de l'ordre de 40 %.

Après une dose unique comprise entre 2,5 et 50 mg, 75 % de la C_{max} sont atteints en moins d'une heure. Les concentrations plasmatiques sont ensuite maintenues pendant 4 à 6 heures.

L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture.

La répétition des prises n'entraîne pas d'accumulation du produit.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution est de 2,4 l/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable (25 %).

Métabolisme

Le zolmitriptan est métabolisé essentiellement au niveau hépatique. Les trois principaux métabolites sont : l'acide indole acétique (principal métabolite urinaire et plasmatique), les analogues N-oxyde et N-désméthyl du zolmitriptan. Ce dernier est le seul métabolite actif, agoniste sérotoninergique 5HT_{1D}, 2 à 6 fois plus puissant que la molécule mère chez l'animal.

Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ la moitié de celles du zolmitriptan; il participe vraisemblablement à l'activité thérapeutique du produit.

Élimination

Plus de 60 % de la dose administrée par voie orale sont retrouvés dans les urines (principalement sous forme d'acide indole acétique) et environ 30 % dans les fèces sous forme inchangée.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale est de 10 ml/min/kg, dont le tiers est représenté par la clairance rénale.

Les demi-vies d'élimination du zolmitriptan et de ses métabolites sont approximativement de 2,5 à 3 heures.

Formes comprimé orodispersible

La bioéquivalence entre le comprimé orodispersible et le comprimé standard de zolmitriptan a été démontrée en terme d'AUC et de C_{max} pour le zolmitriptan et son métabolite actif (C 183C91) N-déméthylé lors d'une étude de pharmacologie clinique.

Les valeurs T_{max} du métabolite actif N-déméthylé du zolmitriptan sont comparables pour les deux formes : -comprimé orodispersible (1 - 6 heures, médiane 3 heures) et - comprimé standard (0,75 - 5 heures, médiane 3 heures). Le t_{max} de zolmitriptan peut être allongé pour le comprimé orodispersible, (0,6 - 5 heures, médiane 3 heures), par rapport au comprimé standard (0,5 - 3 heures, médiane 1,5 heure). Cependant, les concentrations plasmatiques de zolmitriptan sont comparables pour les deux formes, dans les 45 premières minutes qui suivent l'administration, période essentielle pour l'absorption initiale après l'administration.

Populations particulières

La clairance rénale du zolmitriptan et de ses métabolites est réduite (de 7 à 8 fois) chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère. Cependant, les AUC du zolmitriptan et du métabolite actif sont légèrement supérieures (16 et 35 %, respectivement) et les demi-vies d'élimination sont légèrement augmentées, soit 3 à 3,5 heures. Ces valeurs restent dans les intervalles observés chez le volontaire sain.

Les données restent insuffisantes chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans le programme d'évaluation de sécurité préclinique, chez le rat à forte dose (400 mg/kg/j), le zolmitriptan a provoqué une augmentation de la fréquence des adénomes de la thyroïde dont le mécanisme est inconnu.

A 100 mg/kg/j, une augmentation de la fréquence des tumeurs thyroïdiennes a été notée. A la dose sans effet thyroïdien (25 mg/kg/j), l'exposition des animaux (ASC) par le zolmitriptan est plus de 80 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose maximale quotidienne recommandée de 10 mg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Dextrates hydratés, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, sucralose, arôme orange, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 6, 10, 12 ou 18 comprimés orodispersibles sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).

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 MARCHÉ

LABORATOIRES GERDA

6 RUE CHILDEBERT

69002 LYON

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

- 497 533-6 ou 34009 497 533 6 9 : 2 comprimés orodispersibles sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).
- 497 534-2 ou 34009 497 534 2 0 : 6 comprimés orodispersibles sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).
- 497 535-9 ou 34009 497 535 9 8 : 10 comprimés orodispersibles sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).
- 497 536-5 ou 34009 497 536 5 9 : 12 comprimés orodispersibles sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).
- 497 537-1 ou 34009 497 537 1 0 : 18 comprimés orodispersibles sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium PVC/Papier/Polyéthylène téréphtalate/Aluminium).

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

ZOLMITRIPTAN ARROW GENERIQUES 2,5 mg, comprimé orodispersible

Novembre 2011.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mars 2012.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I