ANSM - Mis à jour le : 05/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zolmitriptan ..... 2,5 mg

Pour un comprimé orodispersible.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 5 mg d'aspartame.

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

Population pédiatrique

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

L'utilisation de ZOMIGORO 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 ZOMIGORO n'est pas recommandée chez les adolescents car l'efficacité de zolmitriptan comprimé n'a pas démontrée dans une essai clinique contrôlé 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 chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubriques 4.3 et 5.2).

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.

4.3. Contre-indications

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

- Hypersensibilité au zolmitriptan ou à l'un des constituants.
- Hypertension modérée ou sévère et hypertension légère non contrôlée.
- Cette classe de médicaments (agonistes des récepteurs 5HT1B/1D) ayant été associée à des vasospasmes coronariens, les patients atteints de cardiopathie ischémique ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, ZOMIGORO ne doit pas être administré en cas d'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.
- Association à l'ergotamine ou aux dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) au sumatriptan, naratriptan et aux autres agonistes des récepteurs 5HT1B/1D (voir rubrique 4.5).
- 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.

- Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline) (voir rubrique 4.5).

- Association au linézolide.

- Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min.

- En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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.

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

Des hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes et AVC ont été rapportées chez des patients traités par des agonistes des récepteurs 5HT1B/1D, dont le zolmitriptan.

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

Comme avec les autres agonistes 5HT1B/1D, de très rares cas de vasospasme coronarien, d'angine de poitrine et d'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, utilisation de thérapies de substitution à base de nicotine, hypertension, hyperlipidémie, diabète, hérédité) 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.

Après administration, la prise de zolmitriptan, comme celle d'autres agonistes des récepteurs $5HT_1$, 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.

Comme avec les autres agonistes 5HT1B/1D, des augmentations transitoires de la pression artérielle systémique ont été rapportées chez des patients avec ou sans antécédent d'hypertension. Très rarement, ces élévations de la pression artérielle ont été associées à des manifestations cliniques significatives.

Ne pas dépasser la dose recommandée de zolmitriptan.

L'utilisation prolongée de tout type de traitement antalgique pour soulager des céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si une telle aggravation apparait ou est suspectée, un

avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de ZOMIGORO et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Aspartame et teneur en sodium

Zomigoro 2,5 mg, comprimé orodispersible contient 5 mg d'aspartame par comprimé orodispersible. L'aspartame est une source de phénylalanine. Les patients souffrant de phénylcétonurie (PCU) doivent être informés que ZOMIGORO contient de la phénylalanine. Chaque comprimé orodispersible de 2,5 mg contient 2,81 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 ».

ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible contient 0,0000032 mg d'alcool benzylique par comprimé orodispersible. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (« acidose métabolique ») à prendre en compte si la patiente est enceinte ou allaite.

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

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 5HT1D :

Les données issues de sujets sains suggèrent une absence d'interaction pharmacocinétique ou d'interaction cliniquement significative entre le zolmitriptan et l'ergotamine. Toutefois, il existe un risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire, et une administration concomitante est contre-indiquée.

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

Inversement, il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise de zolmitriptan avant d'administrer un médicament contenant de l'ergotamine.

Associations à prendre en compte

+ **Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture sérotonine**

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

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

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

L'administration concomitante d'un autre agoniste des récepteurs 5HT1B/1D doit être évitée dans les 24 heures suivant un traitement par ZOMIGORO.

La fréquence des effets indésirable peut être augmentée lors de l'utilisation concomitante des triptans et de préparations contenant le millepertuis (Hypericum perforatum).

4.6. Fertilité, 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 foetotoxique 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 la 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

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

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : très fréquents (?1/10), fréquents (?1/100 -1/10), peu fréquents (?1/1000 - 1/100), rares (?1/10000 -

1/1000), très rares (1/10 000).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après administration de zolmitriptan :

Système classe-organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité y compris urticaire, angiodème, et réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations anormales ou troubles des sensations; Etourdissements; Céphalées; Hyperesthésie; Paresthésie; Somnolence; Sensation de chaleur
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Très rare	Infarctus du myocarde; Angor; Vasospasme coronarien
Affections du système vasculaire	Peu fréquent	Augmentations légères de la pression artérielle ; Augmentations transitoires de la pression artérielle systémique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale; Nausée; Vomissement; Sécheresse buccale; Dysphagie
	Très rare	Ischémie ou infarctus (par exemple ischémie intestinale, infarctus intestinal, infarctus splénique) pouvant se presenter sous forme de diarrhée sanglante ou de douleur abdominale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Faiblesse musculaire; Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Polyurie; Pollakiurie
	Très rare	Miction impérieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie; Lourdeur, sensation d'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.

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 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).

Mécanisme d'action

Lors des études précliniques, le zolmitriptan s'est avéré être un agoniste sélectif des récepteurs recombinant humains vasculaires $5HT_{1Da}$ et $5HT_{1Db}$. 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 $5HT_2$, $5HT_3$, $5HT_4$, adrénergiques $alpha_1$, $alpha_2$, $beta_1$, histaminiques H_1, H_2, muscariniques, dopaminergiques 1 ou 2.

Effets pharmacodynamiques

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

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 Cmax 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 %).

Biotransformation

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-desméthyl du zolmitriptan. Le métabolisme du zolmitriptan dépend du CYP1A2 et le métabolisme du métabolite actif N-Desmethylsolmitriptan s'effectue via le système enzymatique de la monoamine oxydase A (MAOA). Ce dernier est le seul métabolite actif, agoniste sérotoninergique 5HT1D, 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.

Populations particulières

La clairance rénale du zolmitriptan et de ses métabolites est réduite (de 7 à 8 fois) chez les patients avec insuffisance rénale modérée à sévère.

Cependant, les ASC 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

Mannitol, cellulose microcristalline, crospovidone, aspartam(E951), bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, silice colloïdale anhydre, 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 sous plaquette (PVC/Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Contrairement au comprimé standard, sans appuyer sur le blister pour ne pas écraser le comprimé, l'aluminium doit être soulevé comme indiqué sur le blister et le comprimé retiré**.**

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

LABORATOIRES GRUNENTHAL
TOUR PACIFIC
11-13 COURS VALMY
92800 PUTEAUX

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

- 34009 353 363 6 1 : 2 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Aluminium)
- 34009 353 364 2 2 : 6 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Aluminium)
- 34009 353 365 9 0 :10 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Aluminium)
- 34009 353 366 5 1 :12 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Aluminium)
- 34009 353 367 1 2 :18 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.