



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2016

zolmitriptan

ZOMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 6 (CIP: 34009 344 539 8 4)

Boîte de 12 (CIP: 34009 354 430 9 0)

ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible

Boîte de 6 (CIP: 34009 353 364 2 2)

Boîte de 12 (CIP: 34009 353 366 5 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	N02CC03 (agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; ZOMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé : 28 août 1997. ZOMIGORO 2,5 mg, comprimé orodispersible : 25 janvier 2000. Rectificatifs le 18/04/2011, le 28/04/2011 et le 01/08/2013 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 N N02 N02C N02CC N02CC03	Système nerveux Analgésiques Antimigraineux Agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 Zolmitriptan

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de ZOMIG et ZOMIGORO était important dans l'indication de leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse¹ regroupant des études randomisées, contrôlées, en double aveugle, contre placebo ou molécules actives, utilisant le zolmitriptan pour traiter la crise de migraine chez les adultes.

L'absence et la réduction de douleur à 2 heures ont été supérieures chez les patients recevant le zolmitriptan 2,5 mg (respectivement RR = 3,0 ; IC 95% [2,6-3,5] et RR = 2,1 ; IC 95% [1,9-2,2]) par rapport au placebo.

Aucune différence n'a été observée concernant la réduction de la douleur à 2 heures entre le zolmitriptan 2,5 mg et le sumatriptan 50 mg par voie orale (RR = 0,96 ; IC 95% [0,90-1,03]).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER) couvrant la période du 7 mars 2009 au 6 mars 2015. Ces données n'ont pas permis de mettre en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ». (Cf. annexes).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), ZOMIG a fait l'objet d'environ 79 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), ZOMIGORO a fait l'objet d'environ 320 000 prescriptions.

ZOMIGORO est majoritairement prescrit dans les migraines (73% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les migraines^{2,3} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011, la place de ZOMIG et ZOMIGORO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Bird S et al. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev.2014.5,CD008616.

² Lanteri-Minet M et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Rev. Neurol. 2013;169, 14–29.

³ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Recommandations. (2002).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les crises de migraine peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il s'agit de médicaments de deuxième intention après échec des AINS ou des antalgiques.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOMIG et ZOMIGORO reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

RCP de juin 2010	RCP du 18 avril 2011 RCP du 1 ^{er} août 2013
4.2 Posologie et mode d'administration [...] 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. - 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. - Association à l'ergotamine ou au dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et association aux autres agonistes des récepteurs 5HT1D (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline) (cf. 4.5	4.2 Posologie et mode d'administration [...] 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). 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. Association à l'ergotamine ou au dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et association aux autres agonistes des récepteurs 5HT1D (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association au linézolide.	sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline) (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Association au linézolide. - 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, Zomig 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 au dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) au sumatriptan, naratriptan et aux autres agonistes des récepteurs 5HT1B/1D (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - 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) (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association au linézolide. - Le zolmitriptan est contre-indiqué chez les patients avec une
--	---

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

4.4 Mises en garde et précautions particulières 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 traités 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 (Cf. : 4.8 Effets indésirables). 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 (Cf. Contre-indications). 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. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du	clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. 4.4 Mises en garde et précautions particulières 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 traités 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 (Cf. : 4.8 Effets indésirables). 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 (Cf. Contre-indications). 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.
---	--

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

glucose et du galactose ou de déficit en lactase.	Ne pas dépasser la dose recommandée de zolmitriptan. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. 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 hémiplegiques, basilaires ou ophtalmoplégiques. Des hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes et AVC ont été rapportées chez des patients traités par des agonistes des récepteurs 5HT_{1B/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 5HT_{1B/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 des 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.
--	--

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG[®] 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

	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 (Cf. : 4.8 Effets indésirables). 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 5HT_{1B/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. La fréquence des effets indésirables peut être augmentée lors de l'utilisation concomitante de triptans et de préparations contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles musculaires) ont été rapportés lors de traitement concomitant par triptan et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si un traitement associant le zolmitriptan et un ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, en cas d'augmentation des doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5). L'utilisation prolongée de tout type de traitement antalgique pour soulager des céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si une telle aggravation apparaît 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.
--	--

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

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, et une administration concomitante est contre-indiquée.

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 sérotonine

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

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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}.

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 du triptan et la prise de l'alcaloïde

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

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

+ Vasoconstrictions alcaloïdes de l'ergot de seigle (méthylergométrine) Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire. 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 (cf. Contre-indications, Mises en garde et précautions particulières d'emploi). <u>Cardio-vasculaires :</u> Tachycardie, palpitations Des augmentations transitoires de 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	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 Zomig. 4.8 Effets indésirables Généraux : 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 ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables suivants ont été rapportés après administration de zolmitriptan : 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 (cf. Contre-indications, Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Cardio-vasculaires : Tachycardie, palpitations Des augmentations transitoires de pression artérielle ont été rapportées. De rares cas d'événements coronariens graves ont été rapportés, incluant arythmies cardiaques, signes ischémiques transitoires à l'ECG,
---	---

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG® 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

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 été également déjà 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

~~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 été également déjà 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~~

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 ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$).

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

ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIG[®] 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE

	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 présenter 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.
www.ansm.sante.fr

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO[®] 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

RCP de juin 2010	RCP approuvé le 28 avril 2011 RCP approuvé le 1 ^{er} août 2013
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 au dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et association aux autres agonistes des récepteurs 5HT1D (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline) (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association au linézolide.	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 au dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et association aux autres agonistes des récepteurs 5HT1D (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (iproniazide), sélectifs A et sélectifs B (sélégiline) (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Association au linézolide. - 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

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO[®] 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

4.4 Mises en garde et précautions particulières 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 hémiplegiques, 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 traités par des agonistes 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 5HT_{1B/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 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. - 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 et précautions particulières 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 hémiplegiques, 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 traités par des agonistes des
---	---

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO® 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

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 (Cf. : 4.8 Effets indésirables). 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 (Cf. Contre-indications). Une attention toute 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 cardio-vasculaire 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.	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 (Cf. : 4.8 Effets indésirables). 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 (Cf. Contre-indications). Une attention toute 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 cardio-vasculaire 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. 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 hémiplogiques, basilaires ou ophtalmoplogiques. 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.
--	--

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO[®] 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

	Le zolmitriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique par exemple tabagisme, utilisation des 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 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. Comme avec les autres agonistes 5HT_{1B/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. La fréquence des effets indésirables peut être augmentée lors de l'utilisation concomitante de triptans et de préparations contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>). Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles musculaires) ont été rapportés lors de traitement concomitant par triptan et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Si un traitement associant le zolmitriptan et un ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, en cas d'augmentation des doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).
--	---

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO[®] 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

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 (cf. Contre-indications, Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Cardio-vasculaires : Tachycardie, palpitations Des augmentations transitoires de 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'utilisation prolongée de tout type de traitement antalgique pour soulager des céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si une telle aggravation apparaît 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. 4.8 Effets indésirables Généraux : 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 ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$). Les effets indésirables suivants ont été rapportés après administration de zolmitriptan : 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 (cf. Contre-indications, Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Cardio-vasculaires : Tachycardie, palpitations Des augmentations transitoires de 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.
---	--

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO[®] 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

l'un d'entre eux était porteur d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
De rares cas de colites ischémiques ont été également déjà 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.

~~De rares cas de colites ischémiques ont été également déjà 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.~~

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 présenter sous forme de diarrhée sanglante ou de douleur abdominale

ANNEXE 2 : TABLEAU FACE-FACE DES RCP DE ZOMIGORO[®] 2,5 MG, COMPRIME ORODISPERSIBLE

	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Faiblesse musculaire; Myalgie
	Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Polyurie; Pollakiurie
		Très rare	Miction impéneuse
	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.			
<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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. www.ansm.sante.fr			