

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 2,5 mg zolmitryptanu.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 5 mg zolmitryptanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 0,3 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 4 mg aspartamu.

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 0,6 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 8 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie, o średnicy 7,5 mm.

Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie, o średnicy 9,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletek o tej mocy, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Zalecana dawka zolmitryptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg. Zaleca się, aby zolmitryptan zażyć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowany w późniejszym czasie.

Jeśli w ciągu 24 godzin od zażycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować drugą dawkę leku. Jeśli występuje konieczność podania drugiej dawki, nie należy jej stosować wcześniej niż po dwóch godzinach od zażycia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, żeby kolejna dawka była skuteczna w tym samym napadzie.

Jeżeli pacjent nie odczuje ulgi po przyjęciu leku w dawce 2,5 mg, kolejne napady można leczyć podając zolmitryptan w dawkach 5 mg.

Całkowita dawka dobową nie powinna przekroczyć 10 mg. W ciągu 24 godzin można przyjąć nie więcej niż 2 dawki zolmitryptanu.

Zolmitryptan nie jest wskazany w profilaktyce napadów migreny.

Dzieci i młodzież

Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitryptanu w postaci tabletek u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 12 lat nie zostało ustalone.

Ze względu na brak dostępnych danych nie zaleca się stosowania zolmitryptanu u dzieci.

Młodzież (w wieku 12-17 lat)

Skuteczność zolmitryptanu w tabletkach u młodzieży w wieku 12 do 17 lat nie zostało ustalone. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, jednak sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania nie jest możliwe. W związku z tym nie zaleca się stosowania zolmitryptanu u młodzieży.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitryptanu nie były oceniane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dlatego nie zaleca się jego stosowania u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm zolmitryptanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest maksymalna dawka 5 mg w ciągu 24 godzin. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min. (Patrz punkt 4.3 i punkt 5.2).

Interakcje wymagające dostosowania dawki (patrz punkt 4.5)

U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO-A) maksymalna dawka to 5 mg zolmitryptanu na dobę. U pacjentów przyjmujących cymetydynę maksymalna dawka zolmitryptanu wynosi 5 mg na dobę.

U pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, takimi jak fluwoksamina i antybiotyki z grupy chinolonów (na przykład cyprofloksacyna), maksymalna dawka zolmitryptanu wynosi 5 mg na dobę.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Aby wyjąć tabletkę z blistra, należy odkleić folię pokrywającą i wyjąć tabletkę (tabletek nie należy wyciskać przez folię). Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie ulegnie rozpadowi i następnie może być połknięta ze śliną.

Nie ma potrzeby przyjmowania tabletek z płynem. Tabletkę rozpuszcza się na języku i jest połykana ze śliną.

Ta postać może być stosowana w przypadkach, gdy niedostępne są płyny lub w celu uniknięcia nudności i wymiotów, które mogą towarzyszyć przyjmowaniu tabletek z płynem. Jednakże, możliwe jest wystąpienie spowolnionego wchłaniania zolmitryptanu z tabletek ulegających rozpadowi, co może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne, niekontrolowane lekami nadciśnienie tętnicze.

Ta grupa związków (agoniści receptora 5HT_{1B/1D}) powoduje skurcz naczyń wieńcowych, z tego powodu w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z chorobą niedokrwienną serca. Dlatego też nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetala), z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby niedokrwiennej serca.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie zolmitryptanu z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem), z sumatryptanem, naratryptanem oraz z innymi agonistami receptorów 5HT_{1B/1D} (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z incydem naczyniowo-mózgowym (CVA) lub z napadami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) w wywiadzie.

Zolmitryptan jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zolmitryptan należy stosować tylko w razie jednoznacznego rozpoznania migreny. Tak jak w przypadku innych terapii stosowanych w napadach migreny, u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny i u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, u których ból przebiega z nietypowymi objawami, należy zachować ostrożność i wykluczyć inne ciężkie schorzenia neurologiczne. Zolmitryptan nie jest wskazany do stosowania w migrenie hemiplegicznej, podstawnej lub oftalmoplegicznej. U pacjentów leczonych agonistami receptorów 5HT_{1B/1D} występuje zwiększone ryzyko udaru i innych zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Należy zauważyć, że pacjenci z migrenami mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia niektórych incydentów mózgowo-naczyniowych.

Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z objawowym zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a lub zaburzeniami rytmu serca związanymi z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia w mięśniu sercowym.

W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak po zażyciu innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, obserwowano skurcz naczyń wieńcowych, objawy choroby niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego. Zolmitryptanu nie należy stosować u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (tj. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, czynniki dziedziczne) bez wcześniejszych badań wykluczających choroby układu krążenia (patrz punkt 4.3.). Zalecenie to dotyczy przede wszystkim kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują czynniki ryzyka. Czasami pomimo przeprowadzonych badań nie u każdego pacjenta z niedokrwienną chorobą serca, udaje się ją wykryć i w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie zdarzenia sercowe u pacjentów, u których w przeprowadzonych badaniach nie wykryto chorób sercowo-naczyniowych.

Po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, opisywano występowanie uczucia ciężaru, ucisku lub napięcia w okolicy przedsercowej (patrz punkt 4.8.). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują inne objawy charakterystyczne dla choroby niedokrwiennej serca, należy odstawić zolmitryptan aż do uzyskania wyników odpowiednich badań.

Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, zolmitryptan może powodować przemijający wzrost ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i u tych, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko wzrost ciśnienia tętniczego był istotny klinicznie. Zalecane dawkowanie zolmitryptanu nie powinno zostać przekroczone.

Podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i leków serotonergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs) i inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) był obserwowany zespół serotoninowy. Zespół serotoninowy jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu a rozpoznanie jest prawdopodobne, gdy (w obecności czynnika serotonergicznego) zostanie zaobserwowany jeden z poniższych objawów:

- Spontaniczny klonus
- Indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub poceniem się
- Drżenie i hiperrefleksja
- Hipertonía i temperatura ciała >38°C oraz klonus indukowany lub oczny klonus.

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie leku Zolmiles z selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs) lub inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) zaleca się uważną obserwację pacjenta, szczególnie na początku leczenia i podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.5). Odstawienie leków serotonergicznych zazwyczaj przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leków przeciwbólowych może nasilać bóle głowy. Jeżeli taki stan wystąpi lub istnieje podejrzenie, że może wystąpić, należy zasięgnąć porady lekarza i nie należy kontynuować leczenia. Rozpoznanie bólów głowy występujących z powodu nadużycia leków należy podejrzewać u pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Glukoza (składnik maltodekstryny)

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Aspartam (E951)

Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (PKU).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji obejmowały jednoczesne stosowanie zolmitryptanu z kofeiną, ergotaminą, dihydroergotaminą, paracetamolem, metoklopramidem, pizotyfenem, fluoksetyną, ryfampicyną i propranololem i nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce zolmitryptanu lub jego czynnych metabolitów.

Na podstawie wyników badań uzyskanych od zdrowych ochotników można sądzić, że nie zachodzą znaczące farmakokinetycznie lub klinicznie interakcje pomiędzy zolmitryptanem i ergotaminą. Nie

mniej jednak teoretycznie możliwe jest ryzyko skurczu naczyń wieńcowych po jednoczesnym zastosowaniu zolmitryptanu i dlatego jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane. Zaleca się przed podaniem zolmitryptanu odczekać co najmniej 24 godziny po zastosowaniu leków zawierających ergotaminę. Zaleca się także zachowanie co najmniej 6-godzinnej przerwy od zastosowania zolmitryptanu do zażycia leków zawierających ergotaminę (patrz punkt 4.3).

Po podaniu moklobemidu, specyficznego inhibitora MAO-A, występuje niewielkie zwiększenie (o 26%) powierzchni pola pod krzywą AUC dla zolmitryptanu i 3-krotne zwiększenie AUC dla czynnego metabolitu. Dlatego, u pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory MAO-A, zalecana maksymalna dawka zolmitryptanu to 5 mg na dobę. Nie należy jednocześnie stosować zolmitryptanu i moklobemidu, jeżeli podawane dawki moklobemidu są większe niż 150 mg, 2 razy na dobę.

Po podaniu cymetydyny, inhibitora cytochromu P450, okres półtrwania zolmitryptanu zwiększył się o 44% a wartość AUC zolmitryptanu o 48%. Jednocześnie okres półtrwania i wartość AUC czynnego N-demetylowanego metabolitu N-desmetylozolmitryptanu uległy podwojeniu. U pacjentów stosujących jednocześnie cymetydynę, zalecana maksymalna dawka zolmitryptanu to 5 mg na dobę. W oparciu o przegląd profilu interakcji nie można wykluczyć interakcji zolmitryptanu ze specyficznymi inhibitorami izoenzymu CYP 1A2. Dlatego też to samo zmniejszenie dawki jest zalecane w przypadku związków tego samego typu, takich jak fluwoksamina i antybiotyki z grupy chinolonów (np. cyprofloksacyna).

Selegilina (inhibitor MAO-B) i fluoksetyna (SSRI) nie wchodzi w jakąkolwiek interakcję farmakokinetyczną z zolmitryptanem. Jednakże istnieją doniesienia, w których opisywano przypadki pacjentów z objawami charakterystycznymi dla zespołu serotoninowego (obejmujące zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) występującymi po jednoczesnym przyjęciu selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SRNI) i tryptanów (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i preparatów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, zolmitryptan może opóźniać wchłanianie innych produktów leczniczych.

Należy unikać jednoczesnego zastosowania innych agonistów 5HT_{1B/1D} w ciągu 24 godzin od przyjęcia zolmitryptanu. Podobnie, należy unikać przyjmowania zolmitryptanu w ciągu 24 godzin od podania innego agonisty 5HT_{1B/1D}.

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego, teratogennego działania leku. Nie mniej jednak wyniki niektórych badań na zwierzętach dotyczących embriotoksyczności wskazują na zmniejszenie żywotności zarodka. Stosowanie zolmitryptanu w okresie ciąży należy rozważyć tylko wtedy, gdy w opinii lekarza spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że zolmitryptan przenika do mleka samic w okresie laktacji. Brak danych dotyczących przenikania zolmitryptanu do mleka ludzkiego. Dlatego też, zaleca się szczególną ostrożność w stosowaniu zolmitryptanu u kobiet karmiących piersią. Ekspozycja niemowląt na lek powinna być zminimalizowana poprzez przerwanie karmienia piersią na 24 godziny po leczeniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zolmitryptan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W przeprowadzonych badaniach na małej grupie zdrowych osobników nie stwierdzono istotnego zaburzenia sprawności psychomotorycznej po zastosowaniu dawki nieprzekraczającej 20 mg zolmitryptanu. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów wykonujących czynności wymagające uwagi (np. prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn), gdyż podczas napadu migreny może wystąpić senność lub inne objawy.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane są zwykle przemijające, z tendencją do wystąpienia w ciągu czterech godzin od zażycia leku, a ich częstość jest taka sama po kolejnych dawkach i ustępują samoistnie bez dodatkowego leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu zolmitryptanu:

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: nieprawidłowości lub zaburzenia czucia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, przeczulica, parestezja, senność, uczucie gorąca.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca

Niezbyt często: tachykardia

Bardzo rzadko: zawał serca, dławica piersiowa, skurcz tętnicy wieńcowej.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, przemijające zwiększenie ciśnienia krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, dysfagia

Bardzo rzadko: niedokrwienie lub zawał (np. niedokrwienie jelita cienkiego, zawał jelit, zawał śledziony), których objawami może być krwawa biegunka lub bóle brzucha.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie siły mięśni, ból mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: wielomocz, zwiększenie częstości oddawania moczu

Bardzo rzadko: parcie na mocz.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, ociężałość, sztywność, ból lub ucisk w gardle, szyi, kończynach lub klatce piersiowej.

Niektóre objawy mogą być częścią samego napadu migreny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>;

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników po przyjęciu doustnie pojedynczej dawki 50 mg zolmitryptanu obserwowano uspokojenie.

Okres półtrwania zolmitryptanu podanego doustnie w postaci tabletki wynosi od 2,5 do 3 godzin (patrz punkt 5.2) i dlatego należy obserwować pacjentów, którzy przedawkowali zolmitryptan w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, przez co najmniej 15 godzin od zażycia leku lub do czasu ustąpienia objawów przedawkowania.

Nie jest znana specyficzna odtrutka. W przypadku ciężkiego zatrucia wskazane jest leczenie na oddziale intensywnej terapii w celu zapewnienia i utrzymania drożności dróg oddechowych, odpowiedniego natlenienia i wentylacji oraz monitorowania i wspomagania układu krążenia.

Nie jest znany wpływ hemodializy lub dializy otrzewnowej na stężenie zolmitryptanu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwmigrenowe, selektywni agoniści receptora serotoninowego (5HT₁). Kod ATC: N02CC03.

Mechanizm działania

Zolmitryptan jest selektywnym agonistą naczyniowych receptorów 5HT_{1B/1D}, które są odpowiedzialne za skurcz naczyń. Zolmitryptan wykazuje duże powinowactwo do ludzkich rekombinowanych receptorów 5HT_{1B} i 5HT_{1D} oraz umiarkowane do receptorów 5HT_{1A}. Zolmitryptan nie wykazuje znaczącego powinowactwa lub farmakologicznej aktywności w stosunku do innych podtypów receptorów 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) lub do receptorów adrenergicznych, histaminowych, muskarynowych i dopaminergicznych.

Działania farmakodynamiczne

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zastosowanie zolmitryptanu powodowało skurcz naczyń tętniczych w obrębie krążenia tętnicy szyjnej. Dodatkowo na podstawie wyników badań na zwierzętach należy sądzić, że zolmitryptan hamuje ośrodkową i obwodową czynność nerwu trójdzielnego poprzez zmniejszenie uwalniania neuropeptydu CGRP (ang. *calcitonin gene related peptide*), naczynioaktywnego peptydu jelitowego VIP (ang. *vasoactive intestinal peptide*) oraz substancji P.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych stwierdzono, że działanie terapeutyczne zolmitryptanu w postaci tabletek konwencjonalnych rozpoczyna się po jednej godzinie od zażycia produktu leczniczego, a wyraźne zwiększenie skuteczności działania leku obserwowano w przedziale od 2 do 4 godzin, w przypadku bólu głowy i innych objawów migreny, takich jak: nudności, światłowstręt i dźwiękowstręt.

Zolmitryptan, podawany w postaci doustnych tabletek konwencjonalnych, jest jednakowo skuteczny w napadach migreny poprzedzonych aurą, bez aury oraz w migrenie związanej z miesiączką. Zolmitryptan, podawany w postaci doustnych tabletek konwencjonalnych i przyjmowany w okresie aury nie zapobiega wystąpieniu migreny, dlatego zolmitryptan należy zażywać jak najszybciej po wystąpieniu bólu głowy.

Dzieci i młodzież

W jednym kontrolowanym badaniu klinicznym w grupie 696 nastolatków z migreną nie wykazano przewagi tabletek zolmitryptanu w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg nad placebo. Skuteczność nie została wykazana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zolmitryptanu w postaci tabletek konwencjonalnych, wchłania się on szybko i dobrze (co najmniej w 64%). Przeciętą bezwzględna biodostępność zolmitryptanu wynosi około 40%.

U zdrowych osobników po podaniu pojedynczej dawki stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) zolmitryptanu i jego N-demetylowego metabolitu są wprost proporcjonalne dla dawek w przedziale od 2,5 mg do 50 mg. Zolmitryptan wchłania się szybko. U zdrowych ochotników, w ciągu jednej godziny osiąga 75% stężenia maksymalnego, a osiągnięte w osoczu stężenie utrzymuje się następnie aż do 4 - 5 godzin po podaniu. Spożyty posiłek nie ma wpływu na wchłanianie zolmitryptanu. Brak dowodów na akumulację zolmitryptanu po wielokrotnym podaniu.

Stężenie zolmitryptanu i jego metabolitów w osoczu w pierwszych 4 godzinach od zażycia jest mniejsze w okresie trwania migreny niż wtedy, gdy nie ma objawów migreny, co jest prawdopodobnie związane z opóźnionym opróżnianiem żołądka podczas napadu migreny.

Wykazano biorównoważność zolmitryptanu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej w stosunku do tabletek konwencjonalnych w zakresie parametru AUC i C_{max} zolmitryptanu i jego czynnego metabolitu N-desmetylozolmitryptanu. Farmakologiczne dane kliniczne pokazują, że t_{max} zolmitryptanu może być dłuższy dla tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (zakres 0,6 do 5 godzin, średnia 3 godziny) w stosunku do tabletek konwencjonalnych (zakres 0,5 do 3 godzin, średnia 1,5 godziny). Czas t_{max} czynnych metabolitów był podobny dla obu postaci (średnia 3 godziny).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym wynosi 2,4 l/kg. Wiązanie zolmitryptanu i N-demetylowego metabolitu z białkami osocza jest niskie (około 25%).

Metabolizm

Metabolizm zolmitryptanu zależy od CYP1A2, a metabolizm aktywnego metabolitu, N-desmetylozolmitryptanu odbywa się za pośrednictwem układu enzymatycznego monoaminooksydazy A (MAOA).

Trzy główne metabolity to: kwas indoliloctowy (główny metabolit w surowicy i w moczu) oraz pochodne N-tlenkowa i N-demetylowa. Jedynym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa. Metabolit N-demetylowy jest także agonistą receptora 5HT_{1B/1D} i w modelach zwierzęcych jest od 2 do 6 razy silniejszy niż zolmitryptan. Stężenie tego metabolitu w surowicy osiąga połowę wartości stężenia związku wyjściowego, dlatego można przypuszczać, że ma to wpływ na skuteczność zolmitryptanu.

Eliminacja

Zolmitryptan jest eliminowany głównie w wyniku biotransformacji w wątrobie, a jego metabolity są wydalane przez nerki (z moczem).

Ponad 60% pojedynczej doustnej dawki jest wydalane w moczu (głównie w postaci metabolitu, kwasu indoliloctowego), a około 30% z kałem, głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym średni całkowity klirens osoczowy wynosi 10 ml/min/kg masy ciała, z czego jedną czwartą stanowi klirens nerkowy. Ponieważ klirens nerkowy jest większy niż wskaźnik filtracji kłębuszkowej, można wnioskować, że wydalanie następuje również w wyniku wydzielania kanalikowego. Średni okres półtrwania w surowicy wynosi od 2,5 do 3 godzin. Wartości okresów półtrwania metabolitów zolmitryptanu są podobne, co sugeruje, że eliminacja metabolitów jest ograniczana szybkością ich syntezy ze związku wyjściowego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną niewydolnością nerek klirens nerkowy zolmitryptanu i jego metabolitów jest 7-8-krotnie mniejszy w porównaniu z odpowiednimi wartościami u zdrowych ludzi, chociaż pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) związku wyjściowego i czynnego metabolitu były tylko nieznacznie zwiększone (odpowiednio o 16% i 35%) a okres półtrwania wydłuża się o godzinę i wynosi od 3 do 3,5 godzin. Zmiany wyżej wymienionych parametrów są porównywalne z wahaniami obserwowanymi u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie oceniające wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę zolmitryptanu wykazało, że wartości AUC i C_{max} wzrosły odpowiednio o 94% i 50% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz odpowiednio o 226% i 47% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Narażenie na metabolity, w tym na aktywny metabolit, było zmniejszone. W przypadku aktywnego metabolitu N-desmetylozolmitryptanu wartości AUC i C_{max} zmniejszyły się odpowiednio o 33% i 44% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz odpowiednio o 82% i 90% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka zolmitryptanu u zdrowych osób w podeszłym wieku była podobna do farmakokinetyki u zdrowych młodych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach z zastosowaniem dawki jednorazowej i dawek wielokrotnych obserwowano działania jedynie w przypadku narażenia uznanego za dostateczne, przekroczenie dawki maksymalnej zalecanej w leczeniu ludzi, co wskazuje na ich ograniczone znaczenie kliniczne.

W badaniach nad genotoksycznością zolmitryptanu, wykonywanych *in vivo* i *in vitro*, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia uszkodzeń genetycznych.

Wyniki badań nad rakotwórczym działaniem zolmitryptanu przeprowadzone na myszach i szczurach nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów.

Podobnie jak inne leki z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D} zolmitryptan wiąże się z melaniną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Wapnia krzemian

Celuloza mikrokrystaliczna

Aspartam

Karboksymetylokskrobia sodowa (typ A)

Krospowidon (typ B)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Aromat pomarańczowy o składzie: substancje aromatyzujące identyczne z naturalnymi, środki aromatyzujące, naturalne substancje aromatyzujące, maltodekstryna (zawiera glukozę), guma arabska, kwas askorbinowy (E 300), butylohydroksyanizol (E 320).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z usuwalną folią Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

2, 3, 6 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2,5 mg: 16952

5 mg: 16953

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sierpień 2025 r.